

Die chronische Seneciovergiftung im Rattenexperiment

(SENECIO VULGARIS · S. JACOBAEA · S. PALUDOSUS)

Ein Beitrag zur
Histogenese der fütterungsbedingten Leberzirrhosen
und Lebergeschwülste beim Tier

Anton Schamper

Aus dem Institut für Tierpathologie der Universität München
Vorstand: Professor Dr. Hans S e d l m e i e r

DIE CHRONISCHE SENECIOVERGIFTUNG IM RATTENEXPERIMENT

(SENECIO VULGARIS, S. JACOBAEA, S. PALUDOSUS)

Ein Beitrag zur Histogenese der fütterungsbedingten
Leberzirrhosen und Lebergeschwülste beim Tier

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Anton S c h a m p e r
aus
Diessen am Ammersee

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. K. Z i p f

Referent: Professor Dr. H. S e d l m e i e r

Tag der Promotion: 26. Februar 1958

Die im Text erwähnten Abbildungen befinden sich in der Originalarbeit und können in der Bibliothek der Tierärztlichen Fakultät der Universität München eingesehen werden.

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

Seite:

Einleitung	1
Literatur	3
Eigene Versuche	20
Methodik und Material	20
Allgemeine Befunde und makroskopische Sektionsergebnisse	22
Histologischer Ablauf der Leberveränderungen	26
Histologische Veränderungen der Gruppe A	28
Histologische Veränderungen der Gruppe B	31
Histologische Veränderungen der Gruppe C	33
Nierenbefund	36
Kontrolltiere	37
Diskussion	38
Zusammenfassung	43
Literaturverzeichnis	44
Lebenslauf	55

Einleitung

Chronische Leberschäden mit ihrer Skala fließender Übergänge von den rein degenerativen, nekrobiotischen Parenchymveränderungen bis zu den zirrhotischen Endstadien mit vorwiegender Beteiligung des Mesenchyms sind häufige, jedoch ihrer Ätiologie nach nur selten zu klärende Befunde bei unseren Haustieren. Neben infektiösen und parasitären Noxen spielen dabei besonders Fehler in der Fütterung, und zwar einerseits ungünstige Nahrungszusammensetzung, andererseits aber auch giftige Pflanzenstoffe eine Rolle. Eine derartige hepatotoxische Wirksamkeit ist in Deutschland seit langem bei der Lupine bekannt. Im Ausland, besonders in Südafrika, Nordamerika und Neuseeland, daneben auch in England und Norwegen sind ähnliche, enzootisch auftretende Tierkrankheiten bereits frühzeitig als Vergiftungen mit Alkaloiden der Pflanzengattung *Senecio* (Kreuzkraut) erkannt worden. Dagegen haben erst in neuerer Zeit auch bei uns einige Autoren auf einen Zusammenhang des zu diesem Krankheitskomplex gehörenden Leberkollers (Schweinsberger Krankheit) mit den genannten Pflanzen hingewiesen, betonen jedoch gleichzeitig, daß nur ein Teil der Fälle in diesem Sinn erklärt werden könne. Neben den *Seneciogiften* sollen in überseeischen Ländern auch die chemisch ähnlichen Alkaloide verschiedener *Crotalaria-* (Leguminosae) und *Heliotropium-* (Boraginaceae) Arten als Ursache solcher Erkrankungen in Frage kommen. Vergiftungen durch Kreuzkraut wurden in Südafrika auch beim Menschen beobachtet; sie waren jedoch hier, wie dies teilweise auch bei Tieren beschrieben ist, wesentlich akuterer Natur. In neuerer Zeit haben *C o o k*, *D u f f y* und *S c h o e n t a l* (21) versucht, die hohe Quote des primären Leberkrebses bei südafrikanischen Negeren aus der chronischen Anwendung von *Seneciopflanzen* als Volksheilmittel, die bei einer Reihe dieser Eingeborenenstämme üblich ist, zu erklären. Die Entstehungsweise dieser Krebse soll dabei enge Beziehungen zu den präkanzerösen Erscheinungen bei experimentellem Buttergelbkrebs zeigen. Dieser Annahme einer kanzerogenen Wirksamkeit ist um so mehr Aufmerksamkeit zu schenken, als ja seit langem statistisch erwiesen ist, daß das primäre Karzinom der Leber auffallend häufig auf dem Boden einer Leberzirrhose oder zirrroseähnlicher Endstadien chronischer Parenchymerkrankungen entsteht.

Meine Aufgabe bestand nun darin, den Leberumbau bei chronischer Verfütterung von *Senecio vulgaris*, *S. jacobaea* und *S. paludosus*, jeweils vor und nach der Blüteperiode, im Tierexperiment an Albinoratten zu studieren und

zwar im Hinblick auf eine mögliche Entstehung von Lebergeschwülsten. Daneben wurden auch die Nieren der Versuchstiere auf Veränderungen untersucht. Über die Erscheinungen an anderen Organen wird in einer weiteren Dissertation (H e b a u e r) noch berichtet werden.

L i t e r a t u r

Vor der Darstellung der eigenen Versuche und Untersuchungsergebnisse soll nachfolgend das einschlägige Schrifttum besprochen werden.

Von der Pflanzengattung *Senecio* sind über 1200 Arten beschrieben. Mehrere davon wurden früher in verschiedenen Indikationen therapeutisch angewandt (M ü l l e r, 79). Heute sind sie vor allem in toxikologischer Hinsicht von Bedeutung. In allen Arten (im Gehalt am geringsten bei *S. vulgaris* und *S. aureus*) findet sich nach K l e i n (64) eine eigenartige Gruppe von Alkaloiden, entweder mit C_{18} oder C_{12} . Sie bestehen aus Oxyderivaten eines basischen Bestandteiles "Methylpyrrolizidin" ($C_8H_{13}O_2$) (Necine), verestert mit Säuren vom Typ einer ungesättigten Oxymethylenheptendicarbonsäure ($C_{10}H_{16}O_5$), einem Monoterpen mit einer ungesättigten Lactongruppe (Necinsäuren). Umfassende Angaben über die Chemie der Senecioalkaloide und verwandter Verbindungen mit Methoden für Isolierung, Abbau und Konstitutionsermittlung finden sich neben anderen Autoren bei R. A d a m s (2). Bei der Hydrolyse spalten die meisten dieser Senecioalkaloide (Senecionin, Jacobin, Riddellin, Seneciphyllin, Retrorsin u.a.) den basischen Anteil Retronecin oder diesem sehr ähnliche Necine ab (S a p e i k a, 93). Die Spaltprodukte sollen zum Teil in hohen Dosen ebenfalls toxisch wirken, vermögen aber keine Leberschäden zu erzeugen (H a r r i s, A n d e r s o n und C h e n, 45). Die hepatotoxische Wirkung scheint also nur dem intakten Molekül innezuwohnen.

Aus verschiedenen Senecioarten wurden bisher fast 40 Alkaloide isoliert (O s o l und F a r r a r, 84). Von den uns interessierenden Arten *S. jacobaea*, *S. vulgaris* und *S. paludosus* soll die erste die Alkaloide Senecionin, Jacobin, Jacodin und Jaconin, die zweite nur Senecionin enthalten (S a p e i k a, 93). Nach W e h m e r (113) kommt daneben in beiden Arten noch ein Alkaloid Senecin vor und auch *S. paludosus* hat sich als alkaloidhaltig erwiesen.

Der Gehalt an Alkaloiden soll nach Klima, Standort, Jahreszeit und Vegetationsperiode schwanken. Er soll zur Blütezeit am höchsten und bei gleichen Arten in Südafrika wesentlich höher als in Europa sein. K l e i n schreibt den Arten *jacobaea* und *vulgaris* wohl für Südafrika und Kanada eine Giftigkeit für das Vieh zu, hält aber die europäischen Variationen im Gegensatz zu anderen Autoren für völlig unschädlich.

Alkaloide von ähnlicher Struktur kommen auch in den Gattungen *Heliotropium* und *Trichodesma* (Boraginaceae) und in verschiedenen Arten von *Crotalaria* (Leguminosae) vor. So ergibt das Monocrotalin (von *Crotalaria spectabilis* und *C. retusa*) bei der Hydrolyse Monocrotinsäure und Retronecin (H a r r i s, A n d e r s o n und C h e n, 45). Ebenso enthält das Alkaloid Trichodesmin Retronecin und ein weiteres Alkaloid von Boraginaceaearten spaltet bei der Hydrolyse das dem Retronecin isomere Heliotridin ab (S a p e i k a, 93). Bei Versuchstieren führten Monocrotalin sowie Lasiocarpin (von *Heliotropium lasiocarpum*) zu ähnlichen Leberschäden wie die Senecioalkaloide (H a r r i s, A n d e r s o n und C h e n, 45 bzw. C h e n, H a r r i s und S c h u l z e, 20).

Aus der älteren Literatur geht hervor, daß eine unter den Namen Leberkoller, Schweinsberger Krankheit, enzootische Leber-Gehirnerkrankung, Leberverhärtung u.a. bekannte Pferdekrankheit vor allem im letzten Jahrhundert in Süddeutschland weit verbreitet war. Sie trat besonders in Bayern (N i k l a s, 81; A d a m, 1; P u t s c h e r, 86; I m m i n g e r, 57; W e i s k o p f, 114; D r e s c h e r, 30; S t r o h und Z i e g l e r, 105), Württemberg (E b e r b a c h, 31; G ö r i n g, 40, 41), Baden (G a n t e r, 37; S c h l e g e l, 95; A d e l m a n n, 3) und Hessen, besonders in der Gegend von Schweinsberg (R o l o f f, 87; S t a m m, 100) enzootisch auf, wobei sie kleine Bach- und Flußtäler mit häufigen Überschwemmungen bevorzugte. In den Tälern von Flüssen, deren Quellgebiet in den Alpen liegt, soll die Erkrankung dagegen sehr selten gewesen sein (D r e s c h e r, 30). Es wurde immer wieder berichtet, daß die Pferde vor allem in tiefliegenden, sumpfigen Gegenden mit saurer Vegetation befallen werden (A d a m, 1) und zwar in nassen Jahren häufiger als in trockenen (I m m i n g e r, 59; D r e s c h e r, 30). B e s t l e (10) führte die Zunahme der Schweinsberger Krankheit auf die damals in Aufschwung gekommene Bewässerung und die dadurch bedingte Zunahme der sauren Gräser zurück. B e i c h o l d (6) machte die ähnliche Erfahrung, daß nach Meliorisierung der Moorbiesen in einem stark befallenen Bestand die Erkrankungsfälle vollständig aufhörten. N o t z (82) stellte dagegen die Schweinsberger Krankheit auch in trockenen Gegenden fest. Nach E b e r b a c h (31) war sie in den betroffenen Gebieten nicht gleichmäßig verbreitet, sondern trat in einzelnen Höfen, Ortschaften, Flußtalstrecken und Moorgegenden häufiger, in anderen gleichartigen Gegenden seltener oder gar nicht auf.

Die älteren pathologisch anatomischen und histologischen Beschreibungen von A d a m (1), R o l o f f (87), B o n n e t (13), P u t s c h e r (86) und S c h l e g e l (95) betonten vor allem eine erhöhte Konsistenz der Leber, eine Granulierung ihrer Oberfläche sowie eine muskatnußähnliche Zeichnung der

Schnittfläche. Daneben fand sich meist eine Dilatation des Magens. Histologisch wurde eine Zunahme des inter- und intralobulären Bindegewebes festgestellt, während Parenchymveränderungen zurücktraten. Bezüglich der Ätiologie waren damals die verschiedensten Meinungen verbreitet. So dachte bereits A d a m (1) an eine örtliche Schädlichkeit in der Fütterung, I m m i n - g e r (58) hielt die Krankheit für infektiös und G a n t e r (37) glaubte an eine Stall- und Bodenschädlichkeit. Verschiedentlich wurden auch Invasionen tierischer Art beschuldigt (D r e s c h e r, 30), wie Sclerostomum bidentatum (S c h l e g e l, 95; A d e l m a n n, 3) oder Bandwürmer (S t r o h, 104). Sogar erbliche Momente sollten eine Rolle spielen (N e i d - h a r d t, 80; G ö r i n g, 40). In Rothenburg o.T. gab man übermäßiger Kläefütterung die Schuld. M u g l e r (78), der als erster eingehende histologische Untersuchungen durchführte, definierte die bei der Schweinsberger Krankheit gefundenen Leberveränderungen als perizelluläre, meist hypertrophische, nicht pigmentierte Zirrhose, bei der sich die entzündlichen Veränderungen im wesentlichen am intralobulären Gefäßapparat abspielen und das periportale Gewebe auffallend intakt bleibt. Parenchymveränderungen wurden von ihm nicht beschrieben.

S t r o h und Z i e g l e r (105) beobachteten am Augsburger Schlachthof von 1900 bis 1922 1210 Fälle (53 wurden histologisch untersucht). Sie unterschieden makroskopisch einen Typ a) mit mäßiger oder fehlender und einen Typ b) mit ausgeprägter Leber- und Milzschwellung. Beim Typ a) fanden sie in frühen Fällen eine glatte, später durch verschieden große trübgelbe Herde höckerige Oberfläche der Leber, wodurch an Ober- und Schnittfläche eine gewisse Ähnlichkeit mit nassem Granit hervorgerufen wurde. Die Konsistenz der Leber war dabei meist derb bis bretthart, z.T. auch weicher als normal. Mikroskopisch fanden die Autoren beim Typ a) eine "chronisch degenerative Atrophie der Leber mit ausgesprochenen Regenerationerscheinungen am Parenchym, die nur in seltenen Fällen in (atrophische) Zirrhose übergeht". In frühen Stadien zeigte sich eine Verwischung der Radiärstruktur der Lobuli, wobei die Zellen z.T. nur mehr als regellose Haufen um die Zentralvene herumlagen und das Bild eines diffusen nekrobiotischen Zerfalls boten. In fortgeschrittenen Stadien erwiesen sich die makroskopisch trübgelben Herde als undeutlich abgegrenzte Leberzellkomplexe, die größer als normale Lobuli waren, keine Läppcheneinteilung mehr besaßen und denen eine Zentralvene meist fehlte. S. u. Z. sprachen diese Leberbezirke als Regenerate an, wobei sie in diesen bunt durcheinander Zellen mit dunklem, hellem oder ungleichmäßig gefärbtem Plasma und normalem Kern, große dunkle Zellen mit sehr großen, chromatinreichen Kernen sowie nekrobiotische Zellen in allen möglichen Un-

tergangsformen fanden. Gitterfasern waren außer in den nekrobiotischen Bezirken kaum nachzuweisen. Zwischen den Regeneraten ließen sich ziemlich umfangreiche Kapillarektasien feststellen. Das letzte Stadium zeichnete sich aus durch ein Überwiegen der dunklen Leberzellen in den Regeneraten und durch eine geringgradige periportale Bindegewebszubildung mit argyrophilen Einstrahlungen in die Randbezirke der oben erwähnten Leberzellkomplexe. In einigen Fällen entwickelte sich stellenweise das Bild einer perizellulären Zirrhose, die auf Wucherung der Gitterfasern beruhte. Gallengangswucherungen und entzündliche Infiltrate wurden nie beobachtet.

Bei ihrem Typ b) fanden S. u. Z. vergrößerte Lebern von glatter lehmgeiß bis brauner Oberfläche, die massenhaft stecknadelkopfgroße dunkelrote Herde aufwies. Die Konsistenz war dabei ebenfalls meist derb bis hart, vereinzelt mürbe. Die Schnittfläche bot ein buntes, kleinfleckiges oder netzartiges Bild mit eingestreuten größeren hellen, unscharf begrenzten Herden. Auch die Nieren waren häufig vergrößert und von gelblicher Farbe. Histologisch zeigten die Lebern eine starke, meist diffuse intrakapilläre Infiltration mit lymphoiden Elementen und einzelnen Makrophagen sowie ein Ödem der Disse'schen Räume mit folgender perikapillärer Gitterfasersklerose. Alterationen des Parenchyms beschränkten sich im wesentlichen auf das Auftreten großkerniger Leberzellen in späteren Stadien. Fortgeschrittenere Fälle wiesen zentrolobulär, peripher und interlobulär eine hochgradige Vermehrung des Bindegewebes mit weitgehender Verdrängung und Aufteilung der Leberzellbalken auf, so daß mit Ausnahme der intermediären Läppchenzone das Bild einer hypertrophischen Zirrhose entstand. Gallengangsproliferationen fehlten auch hier, Kapillarektasien waren vorhanden. Von den beobachteten Fällen gehörten 80 % dem Typ a) an. Obwohl sich in klinischer und epizootologischer Hinsicht keine Unterschiede zwischen beiden Typen feststellen ließen, faßten die Autoren den Typ b) als Spätstadium einer in Südbayern vorkommenden stationären progressiven Anämie auf, als deren Ursache teils die Resorption von Bandwurmtoxinen, teils das Anämievirus galt. Beim Typ a) dachten S. u. Z. einerseits ebenfalls an Bandwurmtoxine, andererseits an eine Dysbiose der Darmflora unbekannter Ursache.

D o b b e r s t e i n (28) untersuchte von 5 Pferden, die in der Umgebung von Guben (Schlesien) von Juni bis Oktober an Leberkoller erkrankten, einen Fall näher. Er fand eine kleine Leber von erhöhter Konsistenz und klarer Läppchenzeichnung. An den gelbbraunen Nieren beobachtete er eine streifig gerötete Marksicht und sehr scharfes Hervortreten der Glomeruli. Histologisch zeigte die Leber weitgehende zentrolobuläre Nekrobiose, peripher Zellen mit unregelmäßig eckigen Kernen und vakuolig aufgelockertem Plasma ohne

Verfettung. In den zentralen Nekrobiosebezirken fanden sich Makrophagen und geschwollene Kapillarendothelien, die reichlich ein gelbgrünes feinkörniges (D. hält es für Gallepigment) und zum Teil auch eisenhaltiges Pigment enthielten, sowie eine erhebliche Lymphozyteninfiltration. Das Interstitium ließ herdförmige Zellansammlungen (Lymphozyten, Plasmazyten, einzelne polymorphkernige Leukozyten und pigmentführende Histiozyten) und eine leichte Gallengangsproliferation erkennen. Eine deutliche Vermehrung des kollagenen Bindegewebes beschränkte sich auf die G l i s s o n 'schen Dreiecke mit vereinzelt peripheren Einsprossungen in die Lobuli und auf die Umgebung der z.T. enorm weiten Zentralvenen. Gitterfaservermehrung bestand nur an der Läppchenperipherie.

Zusammengefaßt ergab sich nach D o b b e r s t e i n das Bild einer schweren, wahrscheinlich durch toxische Einwirkung entstandenen Degeneration. Daneben fanden sich jedoch auch entzündliche Zellansammlungen und geringgradige Bindegewebsneubildungen. D o b b e r s t e i n gelangte zu einer etwas anderen Einteilung der unter dem klinischen Bild des Leberkollers auftretenden pathologisch anatomischen Veränderungen. Er unterschied 1) Formen, bei denen die zuerst interlobulär, später auch intralobulär auftretende Bindegewebsvermehrung im Vordergrund steht und bei denen es zu keinen nennenswerten entzündlichen Zellinfiltrationen, wohl aber zu Gallengangswucherungen kommt und die Leberzellen höchstens die Erscheinungen der Druckatrophie zeigen; 2) Formen, bei denen die Bindegewebsvermehrung fehlt oder spärlich ist, bei denen dafür regressive und progressive Parenchymveränderungen hervortreten und es zum Auftreten entzündlicher Zellinfiltrationen kommen kann.

Für die zwei verschiedenartigen Erscheinungsbilder nahm D. ein verschiedengradig starkes Einwirken der unbekannten Noxe (z.B. eines Pflanzengiftes) an und wies als Parallele hierzu auf die Lupinose hin, die bei akutem Verlauf eine gelbe Atrophie, bei chronischem dagegen eine interstitielle Hepatitis mit Schrumpfung, Induration und höckeriger Oberfläche der Leber hervorruft (F r ö h n e r - V ö l k e r, 36). Andererseits verschloß er sich auch nicht dem Gedanken einer völlig verschiedenen Ätiologie.

D. wies auch auf eine gewisse Ähnlichkeit des Leberkollers mit der W i l s o n 'schen Krankheit des Menschen hin, der eine Autointoxikation vom Darm her zugrunde liegen soll. B e h r e n s (5) erhielt jedoch bei Liquoruntersuchungen abweichende Ergebnisse.

Auch in Ostpreußen trat fast alljährlich eine innerhalb ein bis sechs Tagen zu 70 bis 80 % letal endende Krankheit auf, die K r a g e (72) dem Komplex

des Leberkollers zurechnete, die aber anscheinend wesentlich akuter verlief. Die geringgradig geschwollenen gelben Lebern zeigten mikroskopisch weit fortgeschrittene Nekrobiose des Parenchyms mit nicht in allen Fällen vorhandener zentrolobulärer und peripherer Verfettung bei erhaltenen Läppchengrenzen und erweiterten Zentralvenen. Weiter beschrieb K r a g e Gallenpigmentablagerungen in Histiozyten und eine geringe Infiltration mit Lymphozyten, Lymphnoidzellen und vereinzelt polymorphkernigen Leukozyten, sowie Proliferation der Kapillarendothelien und der Gallengänge. Der Autor erwähnt jedoch keine Parenchymregeneration. Diese in Ostpreußen vorkommende Form soll mit einem seit 1926 in Finnland aufgetretenen Leberkoller pathologisch anatomisch identisch sein. Hier wurden auch in den Nieren, besonders in den Epithelien der Tubuli contorti nekrobiotische Vorgänge beschrieben. Als Ursache nahm K r a g e den Befallspilz *Dothidella trifolii* an, der beim Rot-, Weiß- und Schwedenklee die sogenannte Kleeschwärze hervorruft, wies jedoch gleichzeitig auf Fälle hin, bei denen ein Pilzbefall nicht nachgewiesen werden konnte. J a n i s c h (60) führte einen Fütterungsversuch mit Kleeschwärze durch, bei dem ein Pferd innerhalb weniger Stunden starb, während zwei weitere nicht erkrankten.

H u p k a und B e h r e n s (55) sowie H e r r l i n g (50) glaubten die Meinung vertreten zu können, daß es sich beim Leberkoller um eine Leptospirose handelt.

Auch im übrigen Europa wurde eine ganze Reihe verschiedener Noxen als Ursache vermutet. F i s c h k i n (35) beobachtete in Rußland eine chronisch interstitielle Hepatitis nach Aufnahme von schlechtem Moorbiesenheu. K r ä l (73) fand die sogenannte Zdarer Pferdesaupe vor allem im Winter in Niederungsgebieten, die Frühjahrüberschwemmungen ausgesetzt waren. Er führte sie auf Toxine von *Cylichnostomum tetracanthum* zurück und belegte seine Ansicht durch parasitologische Untersuchungen und durch einen Fütterungsversuch mit Parasiteneiern und rhabditiformen Larven. In Schweden beschrieben B r y n e (15) eine fettige Leberdegeneration und H j ä r r e und C a r l s t r ö m (52) eine hypertrophische Zirrhose mit leichtem Ikterus und Magenerweiterung beim Pferd, die sie auf die Fütterung mit schwedischem Klee (*trifolium hybridum*) zurückführten. Durch Verfütterung konnte beim Pferd die Zirrhose experimentell erzeugt werden. C s o n t o s und S ä l y i (23) beobachteten die Schweinsberger Krankheit (Zirrhose vom H a n o t' schen Typ) bei Pferden, die mit ausgelautem Heu aus einem Überschwemmungsgebiet und mit Kürbis gefüttert wurden und v. M b c s y (76) stellte Leberkoller mit hochgradiger Leberparenchymzerstörung, Nierenschäden

und in dreiviertel der Fälle schlaffer Milzschwellung nach Aufnahme von Wickenheu fest. Später beobachtete v. M ö c s y (77) Fälle mit allen möglichen Übergängen von Leberentartung bis zu abgeschlossenen Zirrhosen auch nach Fütterung mit Luzerne, verschimmeltem und stark verunkrautetem Heu.

Nach H u p k a (54) soll der Leberkoller der Pferde in neuerer Zeit in Deutschland wieder zunehmen. K ö h l e r (66) hat 3 Vorkommen in Norddeutschland, wo die Krankheit bisher unbekannt war, bearbeitet und konnte einen Teil der Fälle als chronische Lupinose (Verfütterung von Lupinenstroh) und einen Teil als Vergiftung mit *Senecio vernalis* identifizieren, während das dritte Vorkommen ungeklärt blieb. Klinisch und pathologisch anatomisch ergaben sich keine Unterschiede mit Ausnahme einer hämorrhagischen Dünndarmentzündung bei den ungeklärten Fällen. K ö h l e r fand nur den regeneratorschen Typ (D o b b e r s t e i n, S t r o h und Z i e g l e r) der Krankheit. Im einzelnen beobachtete er, daß etwa ein Viertel bis ein Drittel der Leberzellen degenerative Veränderungen erlitt, wie Karyolysis, Karyopyknosis, fein- und großtropfige Verfettung. Die Leberzellen zeigten keine klare Begrenzung mehr. Einzelne Leberläppchen wiesen Kapillarektasien mit darin enthaltenen degenerierten Parenchyminseln auf. Dazwischen traten diffus verteilt hypertrophierende Leberzellen von zwei- bis fünffacher Größe und geringgradig gesteigerter Affinität zum Eosin auf. Die Kerne besaßen ebenfalls die zwei- bis vierfache normale Größe und enthielten reichlich Chromatin in groben Brocken über den ganzen Kern verteilt oder an der Kernperipherie konzentriert. Manche Zellen enthielten zwei Kerne. Auch an diesen großen Zellen waren Degenerationerscheinungen festzustellen. Die Bindegewebsbildung hielt sich in sehr mäßigen Grenzen. S a s s e n (94) konnte im Zusammenhang mit den von K ö h l e r untersuchten Fällen durch stark mit *Senecio vernalis* verunkrautetes Luzerneheu die Krankheit beim Pferd experimentell erzeugen. Nach vier Monaten Fütterungszeit ergab die Untersuchung Leberveränderungen vom regeneratorschen Typ der Schweinsberger Krankheit. Bei den als Lupinose aufgeklärten Fällen erlosch die Krankheit nach Abstellung des Fütterungsfehlers.

In überseeischen Ländern wurde der kausale Zusammenhang der dem Leberkoller entsprechenden Erkrankungen bei Pferd und Rind mit den *Senecio*- und diesen nahestehenden Alkaloiden bereits frühzeitig erkannt und an Großtieren experimentell bewiesen. G i l r u t h (39) fand als Ursache der Winton disease in Neuseeland *S. jacobaea*, P e t h i k (85) konnte in Kanada durch Verfütterung derselben Pflanzen Leberzirrhosen (Pictou cattle disease) erzeugen und C h a s e (17) und andere Autoren klärten die südafrikanischen

Formen der Krankheit (Dunsiekte, Molteno disease) als Vergiftung mit *Senecio latifolius* und *S. burchelli* auf. Nach *Steyn* (102) kommen in Südafrika als Ursache der Dunsiekte sowie der Molteno cattle oder Straining disease, von den Farmern auch Staggers genannt, sechs verschiedene *Senecio*-arten in Frage. *Steyn* berichtete auch über Verluste bei Schafen, während *Pethik* den Schafen eine verhältnismäßig geringe Anfälligkeit zuschrieb. Auch die Walking disease im Nordwesten der USA soll eine *Senecio*-vergiftung sein (*Kalkus, Trippier und Fuller*, 61), und im Raum von Nebraska ermittelten *van Es, Cantwell, Martin und Kramer* (110) *S. riddellii* als Ursache der Bottom disease. In Norwegen wurde die Sirasyke als Vergiftung durch *S. jacobaea* erkannt (*Holmboe*, 53) und in England und Irland kamen ebenfalls Vergiftungen durch *Senecio jacobaea* zur Beobachtung (*Stockmann*, 103; *Thompson*, 108; *Cushney und Watt*, 25; *Standley*, 101; *Knowless*, 65; *Leyson*, 75; *Cartwright*, 16). *Cushney* (24), der mit den Alkaloiden *Senecifolin* und *Senecifolidin* von *S. latifolius* arbeitete, fand bei Labortieren die gleichen Symptome wie bei Pictou, Winton und Molteno disease, konnte jedoch nur deren Anfangsstadien erzeugen. Hier sei noch bemerkt, daß eine ähnliche Erkrankung in Südafrika, die sogenannte Jaagsiekte beim Pferd (starkes jagendes Flankenatmen) durch *Crotalaria dura* und *C. globifera* hervorgerufen wird. Die Pferde weisen dabei eine chronische desquamative gelatinöse Pneumonie neben einer "parenchymatösen Hepatitis" auf, die sich später in Zirrhose umwandelt. Auch bei Schafen tritt diese Krankheit auf (*Steyn*, 102). Bei Rindern sollen sich die Leberschäden, nicht aber die Pneumonie entwickeln. Weiter sind bei Schafen Zirrhosen auf Grund einer Vergiftung durch *Tribulus terrestris* bekannt (*Heiler*, 107).

Bei diesen ausländischen Formen sind die pathologisch anatomischen Erscheinungen ebensowenig einheitlich wie beim einheimischen Leberkoller. *Heiler* (106) berichtete aus Südafrika einerseits von einer akuten und chronischen Leberatrophie, bei der neben ausgeprägten nekrotischen Veränderungen der Leberzellen auch ausgedehnte Regenerationsvorgänge am Parenchym und Gallengangswucherungen auftraten. Die akute Atrophie (Staggers) soll ohne Narbenbildung ausheilen können. Andererseits beschrieb *Heiler* (107) bei der Dunsiekte perizelluläre, makroskopisch nicht immer hypertrophische Zirrhosen. Die Erstveränderungen waren hier Stase der Zentral- und Sublobularvenen bis in die Kapillaren hinein, wobei es auch zu zentralen Blutungen kam ("blood pools"), in deren Bereich die Leberzellen verschwunden waren. Spätere Fälle zeigten eine zunehmende Kapillarfibrose mit Verdickung der

Zentral- und Sublobularvenenwände. Parenchymdegenerationen, die auf eine direkte Schädigung der Leberzellen hätten schließen lassen, beobachtete *Th e i l e r* hier nicht, dagegen beschrieb er Gallengangsproliferationen. *S m i t h* (99) beobachtete bei einem Fall der *Bottom disease* eine Vermehrung des interlobulären Bindegewebes mit Einstrahlungen in die Läppchen, Proliferation der Gallengänge und starke Regenerationerscheinungen am Parenchym, bei einem anderen Fall starke zentrolobuläre Stauungen und Vermehrung des interlobulären Bindegewebes ausschließlich im Bereich der Sublobularvenen. *G i l r u t h* (38) fand bei der *Winton disease* eine starke Blutfülle der Pfortaderkapillaren, eine Vermehrung des Bindegewebes um die Pfortaderzweige und der intralobulären Kapillaren sowie eine Störung der Leberzellenanordnung mit teilweiser Atrophie derselben. *C u s h n e y* (24) beschrieb in seiner Zusammenfassung über die *Pictou*, *Molteno* und *Winton disease* bei frühen Fällen eine fettige Degeneration der Leberzellen und starke Blutfülle der Lebergefäße, in späten Fällen perizelluläre Zirrhosen. In England beobachteten *C r a i g* und *K e h o e* (22) Veränderungen, die große Ähnlichkeit mit dem von *Th e i l e r* beschriebenen Endstadium aufwiesen. Nach *C u s h n e y* und *W a t t* (25) treten *Senecio*vergiftungen vor allem in Zeiten von Futtermangel auf, wie z.B. in Südafrika in Dürreperioden, wenn die Tiere gezwungen sind, das Kreuzkraut mit aufzunehmen. Für Deutschland dürften im wesentlichen nur *S. vulgaris* und *S. vernalis* für Vergiftungen in Betracht kommen, die sich häufig als Unkraut in Klee- und Luzernefeldern finden. *G r e u e l* (42) fand Verunkrautungen mit *S. vernalis* bis zu 40 %, ohne daß jedoch Erkrankungsfälle auftraten. Die Tiere ließen das Kraut sowohl grün als auch getrocknet im Barren liegen (*H u p k a*, 54). Gefährlich können die Pflanzen vor allem im gehäckselten Klee- und Luzerneheu werden. *S. vernalis* wurde erst im 18. und 19. Jahrhundert durch Fruchtverwehung aus dem Osten in Deutschland eingeschleppt, ist aber gerade in Süddeutschland relativ selten (*H e g i*, 49). *S. jacobaea* kommt bei uns hauptsächlich an Bahndämmen usw. vor und wird wegen seiner geringen Schnittfestigkeit nur selten auf Wiesen beobachtet. Auf Weiden wird es vom Vieh gemieden (eigene Beobachtung). Es besteht also kaum eine Möglichkeit für das Vieh, die Pflanzen längere Zeit hindurch aufzunehmen (*H u p k a*). *V a r d i m a n n* (111) beobachtete, daß *S. riddellii* in Silagen seine Giftigkeit verliert.

In Südafrika (Kapprovinz) wurden *Senecio*vergiftungen auch beim Menschen bekannt und zwar durch Mehl, das mit Pflanzenteilen von *S. ilicifolius* und *S. burchelli* verunreinigt war. Die Krankheitsfälle traten vor allem unter der ärmeren Europäerschicht auf, deren Hauptnahrung aus Brot besteht.

W i l l m o t und R o b e r t s o n (115) berichteten von ca. 80 Fällen innerhalb von zehn Jahren, die Mehrzahl davon letal endend. An klinischen Symptomen wurden vor allem Bauchschmerzen, Vomitus und Aszites beobachtet. Die Sektionen ergaben vergrößerte Lebern mit leicht erhabenen dunklen hasel- bis walnußgroßen Bezirken, die sich beim Einschnneiden mit Blut gefüllt erwiesen. Mikroskopisch fanden die Autoren erweiterte Zentralvenen und Kapillarektasien sowie verkleinerte Leberzellen, die teils braunes Pigment, teils fettige Partikel enthielten. In fortgeschrittenen Fällen erfolgte Rundzelleninfiltration und Bindegewebsneubildung. Außerdem bestand eine auffallende Blutfülle der Nieren. Fütterungsversuche mit Laborratten und Meerschweinchen sollen ähnliche Befunde ergeben haben. S e l z e r und P a r k e r (97) untersuchten in Kapstadt zwölf Fälle (davon sechs letal endende) von Seneciovergiftungen bei Menschen. In den Gegenden, aus denen die Patienten stammten, sind sowohl die Vergiftungen bei Menschen als auch Molteno disease und Dunsiekte wohl bekannt. Die Autoren stellten bei ihren Fällen klinisch das Bild des C h i a r i - Syndroms fest (rapides Auftreten von Aszites, Hepatomegalie, Nausea und Vomitus). Histologisch fanden sie fast in jedem Läppchen die Zentral- und Sublobularvenen von flächenhaften, durchschnittlich das halbe Läppchen umfassenden Blutseen umgeben. In diesen Bezirken ließen sich nur mehr Erythrozyten und K u p f f e r ' sche Sternzellen, diese z.T. abgerundet und phagozytierend, dazwischen noch einzelne isolierte Leberzellen erkennen. In der Nachbarschaft der Blutseen waren die übrig gebliebenen Leberzellen fettig degeneriert, aber ohne Zeichen frischer Nekrose; gelegentlich fanden sich große hyperchromatische Kerne. Regenerationsvorgänge und Gallengangsproliferationen fehlten oder waren geringgradig ausgebildet. In einem Fall bestand eine schwache periportale Fibrose. Als auffälligsten Befund stellten S e l z e r und P a r k e r multiple partielle oder totale Occlusionsvorgänge an den Zentral- und Sublobularvenen heraus. Das verstopfende Gewebe ließ sich durch Gitterfaserfärbung, einzelne Fibrillen auch nach v a n G i e s o n darstellen. Fibrozyten waren dabei nur spärlich vertreten. In einigen größeren Lebervenenästen fanden sich in Organisation befindliche rote Thromben. Häufig waren Zentral- und Sublobularvenenwände nekrotisch oder eingerissen. Diese Befunde beim Menschen allein erweckten den Eindruck einer primären Schädigung ausschließlich des Lebervenensystems, wobei die Fragen offen blieben, ob es sich hier um Organisation und Rekanalisation von Thromben oder um Intimaproliferationen, also um eine Endophlebitis handelt. Erst weitere Untersuchungen und Experimente am Tier ließen die Autoren von einer gleichzeitigen Einwirkung auf das Lebervenensystem und aufs Parenchym sprechen. Während es den bisher erwähnten Autoren in erster Linie um den kausalen

Zusammenhang zwischen den Seneciopflanzen und den verschiedenen Krankheiten ging, versuchten in jüngerer Zeit eine Reihe von Forschern durch Variieren der Dosierung und Versuchsdauer den Krankheitsprozeß in seinen verschiedenen Stadien zu erfassen. D a v i d s o n (27) applizierte bei seinen Versuchen an Ratten das Reinalkaloid Retrorsin (aus *S. retrorsus*) sowie ein flüssiges Senecioextrakt subkutan. Die Dosierung bewegte sich von 7 bis 25 mg Reinalkaloid in zwei- bis vierzehntägigem Abstand oder 0,25 bis 0,5 ccm Extrakt in Intervallen von drei bis zehn Tagen. Der fast immer beobachtete Gewichtsverlust war bei Reinalkaloiden größer. Meist entwickelte sich Aszites. Regelmäßig erschienen die Lebern gestaut und hämorrhagisch, zum Teil zeigten sie fein granuliert Oberfläche und stecknadelkopfgroße blässere Herde, umgeben von hyperämischen oder hämorrhagischen Zonen. Dazu bestand gewöhnlich eine Milzschwellung. Die Nieren waren nicht verändert. Als immer wiederkehrende histologische Erscheinung, besonders bei den akuten Fällen, bezeichnete D a v i d s o n die bereits von T h e i l e r, C u s h n e y und anderen Autoren beschriebenen Blutseen um die häufig Rupturen aufweisenden Zentral- und Sublobularvenen mit zentraler und intermediärer, nicht aber periportal Parenchymnekrose (D. spricht von Koagulationsnekrose). Während in diesen Bezirken die Leberzellkerne verschwanden oder gerade noch erkennbar waren, zeigte eine Übergangszone zu den am wenigsten veränderten periportal liegenden Parenchymabschnitten vakuolig-fettige Degeneration, aber m.o.w. unbeschädigte Kerne. An den Kapillarendothelien beobachtete D. eine Vermehrung und Schwellung. Diese Endothelproliferation ließ sich auch immer an den Zentral- und Sublobularvenen feststellen und führte hier häufig zu partieller oder totaler Obliteration des Lumens. Als einen Versuch, das nekrotische Gewebe zu ersetzen, deutete der Autor das Auftreten spindelförmiger Fibroblasten. In manchen Lebern ließen sich scharf abgegrenzte und makroskopisch leicht erhabene Regenerationsherde mit gleichmäßig kleinen Zellen und sehr kleinen Kernen erkennen, die aber ebenso wie das übrige Parenchym keinerlei Mitosetätigkeit aufwiesen. In einzelnen Fällen erinnerten Gallengangsproliferationen mit ihren ausgeprägten Dilatationen an adenomatöses Wachstum. Gelegentlich fand sich Gallepigment. In den akutesten Fällen beherrschten also fast ausschließlich Blutungen, bei den mehr chronisch verlaufenden Formen Parenchymdeneration, Bindegewebsproliferation, bindegewebige Ausflickung und Regenerationsvorgänge das Bild. C h e n, C h e n und R o s e (18) erzielten bei Mäusen durch intravenöse Injektionen (in die Schwanzvene) von Retrorsinhydrochlorid ähnliche Leberveränderungen wie D a v i d s o n bei seinen akuterer Fällen. Abweichend davon beschrieben sie jedoch auch zentral

besser erhaltene Parenchyminseln und ausgedehnte leukozytäre Infiltration, sowie in den Nieren Degenerationerscheinungen der Epithelien, Kapillarektasien und eine Hyalinisierung der Glomeruli. Bei Meerschweinchen konnten keine Leberschäden erzeugt werden. Rosenfeld und Beath (88) verwendeten Mäuse und arbeiteten teils mit Rohkalkaloid von *S. riddellii* (100 bis 500 mg/kg Körpergewicht intraperitonäal), teils mit getrockneten *S. riddellii*-Pflanzen (abgestuft 10 bis 50 % zum Grundfutter). Bei der Verabreichung von Rohkalkaloiden konnten die Autoren keine direkte Abhängigkeit der Lebensdauer von der Giftmenge erkennen und teilten deshalb ihre Befunde nach der Lebensdauer der einzelnen Tiere auf. Als Ersterscheinungen traten bereits innerhalb 25 Stunden ausgedehnte Gefäßschäden und Blutfülle in allen Organen auf. In der Leber fanden sich, unregelmäßig verteilt, gestaute Kapillaren und Sinusoide, daneben reichlich degenerierte, teils geblähte, vakuolige, teils granuliert Parenchymzellen. Daneben traten bereits, diffus verteilt, nekrotische Zellen auf. Innerhalb von vier Tagen ließen sich dann ausgedehnte Nekrosen feststellen, die ein oder mehrere Läppchen einschlossen (auch hier ist von Koagulationsnekrosen die Rede), daneben auch die bekannten "blood pools". Im Gegensatz zu den Ausführungen Davidsons beschrieben R. und B. eine vorwiegend periportale, manchmal auch zentrale oder intermediäre Ausbreitung der Nekrosen. Subtoxische Dosen (Tiere nach 14 Tagen getötet) verursachten eine bemerkenswerte Rundzelleninfiltration um Kapillaren und kleine Gefäße in allen Organen, sowie in der Leber periportale Bindegewebsproliferation und Endothelvermehrung entlang den Sinusoiden. Bei der Verwendung der ganzen Pflanzen ergaben sich mehr chronische Veränderungen und eine im Durchschnitt proportionale Abhängigkeit der Lebensdauer von der prozentualen Beimischung. Die mit 10 und 20 % gefütterten Tiere starben nach durchschnittlich 87 Tagen und wiesen z.T. Ödeme der Subkutis und der Muskeln, Hydrothorax und Aszites auf. Die festen und verkleinerten Lebern ließen eine diffuse inter- und intralobuläre Fibrose mit sekundärer Leberzellenatrophie und gestörtem Parenchymaufbau erkennen, die Nieren Degeneration und fettige Infiltration der Tubulusepithelien. Bei 30, 40 und 50 %iger Beimischung erfolgte der letale Ausgang bereits nach durchschnittlich 54 Tagen. Die Tiere waren kachektisch und zeigten kaum Ödeme, dafür knotige Leberoberfläche und Nierenschrumpfung. An histologischen Veränderungen traten große nekrotische Bezirke, zum Teil durch lockeres Bindegewebe, lymphozytäre Infiltration und Kapillar- und Gallengangsproliferationen ersetzt, hervor. Neben fibrotischen Erscheinungen, Endothelproliferationen, hyperplastischen Leberzellkernen und Gallengangswucherungen beobachteten auch R. und B. hyperplastische Leberzellbezirke von adenomartigem Wachstum. Eine Reihe von Versuchen, die Sel-

z e r, P a r k e r und S a p e i k a (98) an Ratten durchführten, zeigten, daß eiweiß-, vitamin- und salzarme Diäten, wie sie bei den menschlichen Seneciovergiftungen vorlagen (W i l l m o t und R o b e r t s o n, S e l z e r und P a r k e r), den hepatotoxischen Prozeß wesentlich verstärken. Die Autoren applizierten teils Retrorsinhydrochlorid (von *S. ilicifolius*) subkutan oder per os, teils wäßrige und alkoholische Extrakte von *S. ilicifolius* per os, jeweils in verschiedenen Dosierungen. Als erste Veränderungen wurden dabei bereits nach sechs Stunden periportale und zentrolobuläre Dilatation der Sinusoide sowie erste Degenerationerscheinungen an den Leberzellen festgestellt. Nach 12 Stunden traten zentrolobuläre hämorrhagische Nekrosen auf und erst nach 36 Stunden kam es zur Endothelschwellung, wobei die Zentralvenen oft von großen mononuklearen Zellen ausgekleidet wurden, die D a v i d s o n für geschwollene Endothelien hielt und von denen S e l z e r, P a r k e r und S a p e i k a annahmen, es handle sich um dem Endothel entstammende Makrophagen. Durch eine subkutane Trypanblauinjektion konnten phagozytäre Eigenschaften nachgewiesen werden. Von den isolierten Senecioalkaloiden bzw. deren Hydrochloriden wurden neben den bereits erwähnten noch eine Reihe auf ihre toxische und z.T. auch pharmakologische Wirkung überprüft: Platyphyllin und Seneciphyllin (C h e n, H a r r i s und R o s e, 19), Integerrimin, Jacobin, Longilobin, Riddellin, Senecionin und Spartioidin (H a r r i s, A n d e r s o n und C h e n, 43, 44, 47; s. auch H a r t w e l l, 48), Isatidin, Pterophin und Sceleratin (H a r r i s, A n d e r s o n und C h e n, 46). Von den einzelnen Alkaloiden wurden die mittleren letalen Dosen ermittelt. Im allgemeinen ergaben sich kaum neue Gesichtspunkte. Mit Ausnahme von Platyphyllin verursachten alle diese Alkaloide Leberschäden vom bekannten Charakter, wenn auch mit quantitativen Unterschieden. Gelegentlich war die sinusoidale Stauung so ausgeprägt, daß kavernösen Hämangiomen ähnliche Bilder auftraten. Chronischere Fälle zeigten Leberzellhypertrophie, aber keine Zirrhosen. Auch Endothelproliferationen wurden nicht beschrieben. Bei Pterophin ergaben sich vorwiegend periportale, bei den übrigen zentrale Nekrosen. An den Nieren wurden verschiedengradige trübe Schwellung, gelegentlich interstitielle Infiltration von Leukozyten und venöse und glomeruläre Blutstauung beobachtet. In verschiedenen Ratten und Meerschweinchen zeigten die B o w m a n' schen Kapseln halbmondförmige Struktur.

Endlich seien noch Versuche erwähnt, die D a h m e und M ü l l e r (26) im Hinblick auf die beim Wassergeflügel so häufigen Lebererkrankungen durchführten. Junge Enten erhielten bis zu 4 1/2 Wochen 10% zerkleinerte grüne

S. jacobaea bzw. *vulgaris* in ein hochwertiges Grundfutter. Während klinische Beobachtung und Sektion kaum Anhaltspunkte boten, zeigten sich im histologischen Bild des Leberparenchyms die bekannten Degenerationerscheinungen sowie intranukleäre Vakuolisierung und blasige eosinophile Kerneinschlüsse. Daneben zeugten Kernteilungsfiguren von einer gewissen Regenerationstätigkeit. Entzündlich-reaktive Erscheinungen am Gefäßbindegewebe traten nicht auf. An den Nieren wurde im Bereich des Aufhängeapparates der Glomeruluschlingen feintropfige Verfettung, verbunden mit Hyalinisierung des Mesangiums, beobachtet. Vereinzelte tubuläre Nekrosen und Atrophie des Tubulusepithels mit deutlicher Lumenerweiterung, sowie tropfige Verfettung vervollständigen das Bild.

Bezüglich der Erstveränderungen konnte C u s h n e y (24) nicht entscheiden, ob Parenchymdegeneration oder Hämorrhagie die Primärercheinungen darstellen. R o s e n f e l d und B e a t h vertraten in Übereinstimmung mit D a v i d s o n den Standpunkt einer primären Gefäßwandschädigung durch das Alkaloid, die zur Endothelproliferation führt, und erst sekundär soll es dadurch zu einer Einwirkung aufs Parenchym kommen. D a v i d s o n fand zuerst eine Schädigung der Zentral- und Sublobularvenen. Er dachte dabei einerseits an eine Entstehung endothelschädigender Stoffe erst in der Leber, andererseits an eine Speicherung, Kumulation und höher konzentrierte Abgabe an die Vasa efferentia. R o s e n f e l d und B e a t h stellten dagegen die ersten Erscheinungen an den Kapillaren fest, wobei übrigens der ganze Körper betroffen sein soll. H a r r i s, A n d e r s o n und C h e n (44) hielten es für wahrscheinlich, daß die Hämorrhagien zuerst erscheinen als Folge eines Blutdruckabfalls (der experimentell an ätherisierten Katzen nachgewiesen wurde) mit Stauungsercheinungen und nachfolgenden Gefäßschäden und daß die Nekrosen sekundärer Natur sind. Endlich kamen S e l z e r, P a r k e r und S a p e i k a zu der wohl am ehesten zu vertretenden Annahme, daß eine gleichzeitige toxische Wirkung auf Parenchym und Gefäßsystem vorliegt. Die am Endothel auftretenden Zellen sollen die Venen verstopfen können und werden später durch fibröses Gewebe ersetzt, wodurch die beim Menschen und beim Haustier vorkommenden Bilder entstehen. Dabei blieb die Frage offen, ob die zentrolobulären Hämorrhagien auf die oft beobachteten Gefäßwandrupturen zurückzuführen sind oder ob es sich bei diesen Zerreißungen um Kunstprodukte handelt.

Einen völlig neuen Gedanken brachten die Untersuchungen von C o o k, D u f f y und S c h o e n t a l (21) (sowie S c h o e n t a l, 96) in die Toxikologie der Senecioalkaloide, nämlich den einer kanzerogenen Aktivi-

tät dieser Gifte. Tatsache ist, daß der primäre Leberkrebs unter den afrikanischen Negern weit verbreitet ist (B e r m a n, 7, 8; R o u l e t, 90, R o u l e t und G l o o r, 92). B e r m a n (8) fand bei den Bantunegern eine absolute Häufigkeit von 1,1 % (= Zahl der Leberkrebse im Verhältnis zur Gesamtzahl der Sektionen) und eine relative Häufigkeit gegenüber dem Gesamtkrebsvorkommen von 50,9 % (bei südafrikanischen Minenarbeitern bis zu 86,8 %), bei anderen Eingeborenenstämmen Afrikas etwas kleinere, doch den weißen Rassen (K ö h n (67) gibt für Europa nach 1930 eine mittlere absolute Häufigkeit von 0,22 bis 0,23 % und eine relative Häufigkeit von 1,2 % an) gegenüber ebenfalls ganz ungewöhnlich hohe Prozentsätze. In Amerika soll diese Diskrepanz zwischen Weißen und Negern nicht vorhanden sein (K e n n a w a y, 62) bzw. bedeutend weniger hervortreten (F i s c h e r, 34). Auf der Suche nach dem von K e n n a w a y vermuteten "extrinsic factor" stellten C o o k, D u f f y und S c h o e n t a l fest, daß verschiedene südafrikanische Negerstämme eine Reihe von Seneciopflanzen als Volksheilmittel gegen alle möglichen Erkrankungen verwenden und zwar in allen Altersstufen das ganze Leben hindurch. Da bei allen bisherigen experimentellen Arbeiten die Dauer von drei Monaten nicht überschritten wurde, stellten C o o k u. Mitarb. einen chronischen Fütterungsversuch an und erreichten bei zwei Tieren eine Versuchsdauer bis zu elf Monaten. Weiße Ratten erhielten mit Unterbrechung (je nach Allgemeinbefinden der Tiere) ein Extrakt von *S. jacobaea* ins Trinkwasser (0,05 bis 0,1 mg/ml). Innerhalb des ersten Monats beobachteten die Autoren vorwiegend periportale (in Übereinstimmung mit R o s e n f e l d u. Mitarb. und entgegen den Befunden D a v i d s o n s) Nekrose des Leberparenchyms mit allen Stadien des Zelluntergangs, wobei die meist um die Zentralvene herum liegenden erhaltenen Zellen jedoch beträchtliche Vergrößerung, verschwommene Zellgrenzen und starke Unregelmäßigkeiten in der Form aufwiesen. Das feingranulierte, z.T. vakuolisierte Plasma färbte sich an der Peripherie azidophil und perinuklear basophil. Viele Zellen enthielten zwei Kerne. Auch die Kerne waren in der Größe sehr variabel und zeigten keine konstante Chromatinstruktur; meist enthielten sie mehrere azidophile Nukleoli. An den Stellen untergegangener Leberzellen erschien ein lockeres System von feinem, retikulärem Gewebe. Das Fehlen von dilatierten Sinusoiden wurde ausdrücklich vermerkt. Im weiteren Verlauf des Versuches (2. bis 8. Monat) traten makroskopisch kleine graue Knötchen auf, die sich im histologischen Schnitt als "pseudoeingekapselte", aus kleineren uniformen Zellen bestehende Regenerationsherde von ungeordnetem Aufbau erwiesen. Daneben trat auch diffuse Regeneration in Erscheinung. Eine Läppchenanordnung ließ sich nirgends mehr erkennen. Viele Zellen zeigten Plasma-

vakuolen, die manchmal den Kern verdrängten, wodurch dieser eine halbmondförmige Gestalt erhielt. In diesem Stadium traten auch Gallengangsproliferationen auf. Von zwei Ratten, die bis zu elf Monaten gefüttert wurden, wies neben den bereits erwähnten Leberveränderungen die eine einen ovoiden hellbraunen Tumor auf, während bei der anderen ein ganzer Leberlappen zu einem Tumor umgeformt war. Im übrigen Gewebe trat die knotige und diffuse Regeneration mit Verdrängung des ursprünglichen Parenchyms mehr in den Vordergrund als in den früheren Fällen. In den oben erwähnten neoplastischen Gebilden variierten die Zellen und Kerne nur mäßig in Größe und Charakter und bildeten geschlossene Komplexe mit blutgefülltem Sinusoidsystem. Mitosen waren, wenn auch nicht zahlreich, vorhanden. Die Gallengänge waren proliferiert und sollen in einem Fall angeblich ein Gallengangszystadenom gebildet haben. Die Verff. sprachen die beiden Lebertumoren als Hepatome an und glaubten, daß bei länger dauernden Versuchen maligne Tumoren erzeugt werden können. Die erzeugten Veränderungen ähnelten stark den durch Buttergelb (p-Dimethyl-aminoazobenzol) hervorgerufenen.

Auf Grund ihrer Versuche glaubten sich C o o k u. Mitarb. zu der Annahme berechtigt, daß die dauernde Verwendung der Seneciopflanzen bei den häufigen Leberkrebsen der Bantus eine Rolle spielt. Schon die Tatsache, daß bei diesem Negerstamm das primäre Leberkarzinom in 81 % der Fälle im Alter von 20 bis 40 Jahren auftritt (B e r m a n, 7), wogegen es z.B. in Europa i. allg. einen Alterskrebs darstellt, läßt auf eine besondere Ätiologie schließen. Bei den Bantus fällt die alte Beobachtung, daß der Leberkrebs häufig auf dem Boden einer Leberzirrhose entsteht, in besonderem Maße ins Auge (B e r m a n, 8). Bevorzugt wird die grobknotige Leberzirrhose befallen, die ja mit ihrer ausgeprägten Regenerationstätigkeit den von C o o k u. Mitarb. erzeugten Veränderungen ziemlich nahe steht. Nach R o u l e t (91) sind nahezu 100 % der in Südafrika beobachteten Karzinome mit Zirrhose vergesellschaftet und auch B e r m a n (7) sah alle seine Fälle auf dem Boden einer Zirrhose entstehen. Bei der weißen Bevölkerung der verschiedenen Erdteile rechnet man mit einer Vergesellschaftung des primären Leberkarzinoms mit Zirrhose von 60 - 80 % (K ö h n, 68). Umgekehrt entwickeln sich in Ländern, in denen der Leberkrebs relativ selten ist, also z.B. in Europa und USA, in drei bis 16 % aller Zirrhosen Karzinome (F i s c h e r, 34, R o u l e t, 91), wogegen bei den Bantus die Hälfte aller Leberzirrhosen karzinomatös entarten soll (H i g g i n s o n, 51). Diese Angabe ist jedoch stark anzuzweifeln, wenn man bedenkt, daß nach F i s c h e r alle in Afrika arbeitenden Pathologen darin übereinstimmen, daß beim erwachsenen Neger kaum jemals eine normale Leber anzutreffen ist und daß die Mehrzahl der Lebern fibrotisch oder

gar zirrhotisch ist. B e r m a n (7) fand z.B. in 6,7 - 10 % seiner Sektionen bei Bantunegern Leberzirrhosen. Allerdings konnte auch K ö h n (68, 69) durch Verfeinerung der Untersuchungsmethoden in Berlin an einem Material von 54 Zirrhoselebern neben 5 voll entwickelten Karzinomen (9 %) 7 Kleinkrebse (13 %) von Reiskorn- bis Haselnußgröße feststellen, so daß sich auch hier eine karzinomatöse Entartung der Leberzirrhosen in den ungewöhnlichen Höhe von 22 % ergab. Jedenfalls steht außer Zweifel, daß zwischen Leberzirrhose und Karzinom ein ursächlicher Zusammenhang besteht, und daß die Annahme der Leberzirrhose als präkanzeröse Erkrankung durchaus gerechtfertigt ist (K ö h n, 69). Die meisten Autoren führen die abnorme Häufigkeit der Leberkrebsse sowie der als Vorstufe angesehenen Zirrhosen bei afrikanischen Eingeborenen auf eine chronische Unterernährung, besonders auf chronischen Eiweißmangel (einseitige Maiskost bei den Bantus, Hirsekost im Senegal und Sudan) zurück (B e r m a n, 7, 9; R o u l e t, 90; R o u l e t und G l o o r, 92). B e r m a n (7) wies dabei jedoch auf die mögliche Zusammenwirkung der einseitigen Bantukost mit einem unbekannten kanzerogenen Agens hin, wie auch nach B ä r (4) die Ansicht besteht, daß die Mangelnahrung allein zur Ausbildung des Leberkrebses nicht ausreicht. Umgekehrt haben auch S e l z e r, P a r k e r und S a p e i k a in ihren Versuchen nachgewiesen, daß durch eine Mangeldiät die toxische Wirkung der Senecioalkaloide verstärkt wird. Andererseits wurden jedoch auch Versuche bekannt, bei denen bei Ratten durch eine fettreiche und eiweißarme Diät Leberzirrhosen erzeugt wurden, die in einigen Fällen auch hepatomartige Tumorbildungen aufwiesen (W e b s t e r, 112). Auffallend ist, daß Millionen deutscher Kriegsgefangener jahrelang in Rußland bei hochgradiger Mangeldiät leben mußten, ohne daß eine Zunahme der Leberkrebsse statistisch nachzuweisen war, obwohl andere Leberschäden wie Fettleber und Leberzirrhosen an ehemaligen Kriegsgefangenen noch heute häufig beobachtet werden (K ö h n, 67), was entweder den Gedanken an gewisse rassische Dispositionen oder aber an zusätzliche kanzerogene Agentien nahelegt.

E i g e n e V e r s u c h e

Methodik und Material

Junge weibliche Albino-Ratten aus Mischzuchten im Gewicht von durchschnittlich 91 g erhielten in langsam gesteigerten prozentualen Zumischungen täglich getrocknete und pulverisierte Pflanzenteile von *Senecio vulgaris*, *S. jacobaea* und *S. paludosus* zum Grundfutter. Die einzelnen *Senecio*-arten wurden jeweils getrennt vor und nach der Blüte gesammelt, an der Luft ohne Sonnenbestrahlung getrocknet, zu mittelfeinem Pulver zerkleinert und an je eine Versuchsgruppe gefüttert. Der Wasserverlust bei der Trocknung bewegte sich bei den einzelnen Pflanzenserien zwischen 57 und 84 %.

Art	Sammlungsort	Sammlungszeit	Wasserverlust bei der Trocknung
<i>S. vulgaris</i> vor der Blüte	Umgebung von München	25.6.-10.7.55	64 %
<i>S. vulgaris</i> nach der Blüte	"	2.8.-27.8.55	57 %
<i>S. jacobaea</i> vor der Blüte	Bahnlinie Pasing-Wessling	20.7.-29.7.55	63 %
<i>S. jacobaea</i> nach der Blüte	"	27.8.-29.8.55	59 %
<i>S. paludosus</i> vor der Blüte	Ammermoor bei Diessen	17.6.-20.6.55	84 %
<i>S. paludosus</i> nach der Blüte	"	18.8.-31.8.55	57 %

Es wurden nur Pflanzenteile verwendet, die gegebenenfalls auch für Nutztiere erreichbar sind. Jede der 6 Versuchsreihen enthielt 25 Tiere. 10 Kontrolltiere wurden unter gleichen Bedingungen gehalten, erhielten jedoch kein *Senecio*-pulver. Als Grundfutter fand ein hochwertiges Junghennenfuttermehl von folgender Zusammensetzung Verwendung:

17 % Mais, 17 % Gerste, 17 % Hafer, 17 % Weizennachmehl, 17 % Weizenkleie,

T a b e l l e 1

Ergebnisse der wöchentlichen Gewichtskontrollen (Durchschnittsgewichte in Gramm)
und prozentuale Beimischung von Seneciopulver

Datum	I	II	III	IV	V	VI	K	10 %
29.11.	104(17)	179(8)	100(8)	100(10)		172(8)	214	
30.11.	176	184(7)	166(7)	186		167	214	
7.12.	177(16)	181	168(6)	184(17)		169(4)	216(8)	

() Zahl der Überlebenden Tiere, aus der das Durchschnittsgewicht errechnet wurde.

- I S. vulgaris v.d. Blüte
- II S. vulgaris n.d. Blüte
- III S. jacobaea v.d. Blüte
- IV S. jacobaea n.d. Blüte
- V S. paludosus v.d. Blüte
- VI S. paludosus n.d. Blüte
- K Kontrolltiere

8 % Eiweißkonzentrat (bestehend aus 40 % Frischheringsmehl, 40 % Tierkörpermehl, 10 % Trockenfutterhefe, 5 % Futterknollenschrot, 4 % Futterkalkmischung, 1 % Vit. A + D₃ - Konzentrat), 5 % Luzernegrünmehl, 2 % Magermilchpulver. Dazu wurden täglich etwa 3 g Körnerfutter pro Tier gereicht und täglich etwas Salat oder Rüben.

Der Fütterungsversuch begann am 10.3.1956 und endete am 15.12.1956. Die prozentualen Seneciobeimischungen steigerten sich von 1/2 % Trockenmasse zu Versuchsbeginn bis zu 10 % bei Versuchsende. Der Gehalt an Seneciopulver wurde jeweils erhöht, sobald ein neuer Gewichtsanstieg bei den Tieren zu verzeichnen war. Die jeweiligen Mischungsverhältnisse in den einzelnen Versuchsabschnitten sowie die Ergebnisse der wöchentlichen Gewichtskontrollen sind aus Tabelle 1 zu ersehen. Am 27.4. und am 4.6.56 wurde aus jeder Gruppe ein Tier getötet. Eine Ratte mußte infolge einer Verletzung getötet werden und 97 Tiere starben interkurrent. Die Überlebenden 40 Versuchs- und 8 Kontrolltiere wurden am 15.12.1956 durch Äther getötet, um frisches Organmaterial für die histologischen Untersuchungen zu erhalten, zu einem Zeitpunkt, da die ersten Tiere an den Folgen der Vergiftung starben. Bei einer Reihe von interkurrenten Verlusten ergab die bakteriologische Untersuchung eine Salmonelleninfektion.

115 Versuchstiere und 10 Kontrolltiere wurden zerlegt und Lebern und Nieren in 5 %igem Formalin fixiert. Die restlichen 35 Versuchstiere gingen zum größten Teil infolge Kannibalismus, zum Teil durch Spontanatod und nachfolgende Autolyse der Organe für die Untersuchung verloren. Von jedem einzelnen der brauchbaren Organe wurden Paraffinschnitte hergestellt und jeweils mit Hämatoxylin-Eosin und nach der Weigert-Elastica-van Gieson-Methode gefärbt; ferner wurde zur Gitterfaserdarstellung bei sämtlichen Präparaten die Silberimprägnation nach Gomori durchgeführt. In verschiedenen Lebern und Nieren, besonders solchen, die im HE - Schnitt eine Vakuolisierung des Parenchyms aufwiesen, wurde zur Darstellung der Fettsubstanzen mit Fettponceau gefärbt.

Allgemeine Befunde und makroskopische Sektionsergebnisse

Die Tiere zeigten während der Versuchsdauer keine auffallenden klinischen Erscheinungen. Nur die interkurrent gestorbenen Tiere, bei denen die bakteriologische Untersuchung meist eine Salmonelleninfektion ergab, fielen einige Tage vor ihrem Tod durch struppiges Haarkleid, verschmutzte Analgegend und apathisches Benehmen auf. Die Sektion ergab hier meist eine katarrhalische bis hämorrhagische Darmentzündung und in verschiedenen Fällen Pneumonie oder miliare Lebernekrosen. Einige Ratten ließen die von der Lähmung des N. vestibularis bekannten Bewegungssymptome des Rollens um die eigene Achse und bei der Obduktion eine Basalmeningitis erkennen. Die Tatsache, daß ein Teil der Versuchstiere an Infektionen zugrunde ging, darf wohl als Ausdruck einer durch die Gifte der Seneciopflanzen herabgesetzten Gesamtresistenz gewertet werden, denn die unter sonst gleichen Bedingungen gehaltene Kontrollgruppe wies während der ganzen Versuchsdauer keinen interkurrenten Verlust auf.

Die Ergebnisse der wöchentlichen Gewichtskontrollen wurden durch die obengenannten Infektionen beeinträchtigt, zeigten jedoch immerhin einen ausgeprägten Unterschied zwischen den Versuchstieren und der Kontrollgruppe. Während die Kontrolltiere ihr Durchschnittsgewicht bis zum Versuchsende um 135 % erhöhten, ließ sich bei sämtlichen Überlebenden Versuchsratten eine durchschnittliche Zunahme um nur 96 % feststellen. Zwischen den einzelnen Pflanzenarten sowie zwischen den Gruppen vor und nach der Blüte waren auf Grund der Gewichtsfeststellung nur insoweit Unterschiede zu beobachten, als die Versuchsgruppen mit stärksten interkurrenten Verlusten auch die geringste Gewichtszunahme aufwiesen. Die durchschnittlichen Gewichtszunahmen in den einzelnen Versuchsgruppen seien in % des Ausgangsgewichts in einer kurzen Tabelle zusammengefaßt. Der Übersicht halber werden für die einzelnen Versuchsgruppen die gleichen Symbole verwendet wie in Tabelle 1.

Tabelle 2

	I	II	III	IV	V	VI	K
Durchschnittl. Ausgangsgew.	90 g	94 g	89 g	91 g	89 g	91 g	92 g
Durchschnittl. Endgewicht	177 g	181 g	168 g	184 g	-	169 g	216 g
Gew.-zunahme in % d. Ausgangs- gewichts	97 %	93 %	89 %	102 %	-	86 %	135 %
							96 %

Die Sektion ergab in frühen Fällen wenig Anhaltspunkte für eine Lebererkrankung. Die Lebern erschienen meist etwas blaß, zuweilen gelblich, besaßen glatte Kapseln und zeigten in Größe und Form keine Besonderheiten. In etwas späteren Fällen traten dann verschiedentlich in Ober- und Schnittfläche unscharf begrenzte und unregelmäßig geformte, hellere Bezirke von wechselnder Ausdehnung auf, die sich nicht über die Leberoberfläche verwölbten und die sich besonders im formolfixierten Präparat vom übrigen Lebergewebe unterschieden. Diese Bezirke werden uns bei der mikroskopischen Untersuchung als exzessive Gallengangswucherungen wieder begegnen. Häufig war auch in verschiedenen Stadien eine ausgeprägte Lobulierung der Leber festzustellen, ohne daß ihr eine besondere histologische Erscheinung zugrundelag. Der erste auffällige makroskopische Leberbefund trat bei zwei Ratten auf, die knapp sieben Monate nach Versuchsbeginn starben. Diese Lebern wiesen eine helle gelbliche Oberfläche mit zahlreichen bis hanfkorngroßen, gut abgesetzten erhabenen Herdchen von heller graugelblicher Farbe auf (siehe Abb. 1). Diese Knötchen ließen sich auch auf der Schnittfläche erkennen und waren ziemlich gleichmäßig über die ganze Leber verteilt. Im folgenden Versuchsabschnitt kamen noch weitere 19 Ratten zur Sektion, die diesen makroskopischen Befund in verschiedener Intensität erkennen ließen, sowie sechs weitere Tiere, bei denen die Knoten erst bei mikroskopischer Untersuchung gefunden wurden. Bei einer Reihe von besonders weit fortgeschrittenen Fällen bestand die Leber fast nur noch aus solchen Knoten (s. Abb. 2 und 3), die dann eine Größe bis zu 6 mm Durchmesser erreichten und oft aus mehreren Einzelknoten zusammengesetzt erschienen, wobei die

Grenzen der ursprünglichen Herde sich als feine dunklere Gewebszüge erkennen ließen. Diese Häufung derartiger Knoten verleiht der Leberoberfläche ein grobhöckeriges Aussehen und zeigt bei makroskopischer Betrachtung eine ausgeprägte Ähnlichkeit mit der sog. Schuhzweckenleber bei Zirrhose sowie mit den von Brock, Druckrey und Hamperl (14) durch Fütterung von Buttergelb an Ratten erzeugten Bildern. Es sei hier bereits vorweggenommen, daß sich die erwähnten Knoten mikroskopisch als massive hyperplastische Regenerationsherde von Leberzellen erwiesen. Bei Lebern mit starkem knotigem Umbau war die Konsistenz des Gewebes etwas erhöht. Diese Tatsache war der Anlaß zu einer Überprüfung der Lebergewichte im Verhältnis zum Körpergewicht. Dabei ergab sich die interessante Feststellung, daß trotz der massiven Zubildung von Lebergewebe der prozentuale Anteil des Lebergewichts am Gesamtkörpergewicht mit fortschreitendem knotigem Umbau abnimmt. Zu diesen Untersuchungen wurden nur die am 15.12.56 getöteten Tiere herangezogen. Während der Anteil der Leber bei den Kontrolltieren 3,88 % und bei den Versuchstieren ohne knotige Hyperplasie 3,83 % betrug, beliefen sich diese Daten bei stark umgebauten Lebern nur mehr auf 3,35 %, bei den sechs am stärksten veränderten Lebern sogar nur auf 3,23 %. Einen Überblick über diese Ergebnisse soll die Tabelle 3 vermitteln.

Auffallend ist hierbei ferner, daß gerade Tiere mit sehr starken Leberveränderungen ein höheres Körpergewicht aufwiesen (s. Tabelle 3, Spalte 2).

T a b e l l e 3

Anzahl d. Tiere	Durchschn. Körpergew.	Durchschn. Lebergew.	Prozent. Anteil	Zusammengefaßte Tiergruppe
8	216,0 g	8,37 g	3,88 %	Kontrolltiere
23	183,0 g	7,00 g	3,83 %	Versuchstiere ohne knotigen Umbau
40	183,6 g	6,82 g	3,71 %	Sämtliche am 15. 12. getöteten Versuchstiere
17	184,6 g	6,62 g	3,59 %	Versuchstiere mit knotigem Leberumbau
9	185,0 g	6,19 g	3,35 %	Versuchstiere mit starkem kno- tigem Leberumbau
6	195,0 g	6,30 g	3,23 %	Tiere mit stärk- stem Leberumbau

Aszites wurde nicht beobachtet. Ikterus war nur bei einem nach 41 Tagen gestorbenen Tier mit mittelgradigen degenerativen Erscheinungen und starker Verfettung des Leberparenchyms vorhanden. Bei den getöteten Tieren konnten an den übrigen Organen bei makroskopischer Beurteilung keine Veränderungen festgestellt werden. Vereinzelt fand sich ein geringer Befall mit *Cysticercus fasciolaris*.

Histologischer Ablauf der Leberveränderungen

Der Übersicht halber soll die Einteilung der histologischen Befunde nicht nach der Versuchsdauer, sondern nach den gefundenen Hauptveränderungen erfolgen:

Gruppe A: Degenerative Erscheinungen am Leberparenchym und Polymorphie der Leberzellkerne.

Gruppe B: Diffuse und herdförmige bis zystadenomartige Gallengangsproliferation.

Gruppe C: Knotige Regeneration des Leberparenchyms.

Gruppe B schließt die Veränderungen der Gruppe A und Gruppe C die der Gruppen A und B ein. Diese Tatsache gilt ausnahmslos für alle untersuchten Fälle, wenn auch die Intensität der Gallengangswucherungen bei knotigen Lebern kleinen Schwankungen unterworfen ist. Die Hauptveränderungen der Gruppen A, B und C folgen sich also chronologisch. Auskunft über ihr zeitliches Auftreten sowie über ihre Aufteilung auf die einzelnen Versuchsgruppen gibt die Tabelle 4. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Häufung der den Untersuchungsbefunden entsprechenden Symbole in der Spalte 270 Tage bis Versuchsende durch die Tötung der Überlebenden Tiere am 15.12.1956 zustande kam.

Zunächst seien noch 4 Fälle erwähnt, die hinsichtlich der in Tabelle 4 aufgeführten Hauptveränderungen ohne Befund blieben. Es fand sich hier lediglich eine geringgradige Ansammlung von Plasmazyten und Histiozyten besonders um die Schaltstücke des Gallengangssystems herum, die jedoch wahrscheinlich auf infektiöse Momente zurückzuführen ist, da sie auch bei einer Reihe von Kontrolltieren beobachtet wurde. Daneben wurden vereinzelt intrakapilläre Eiweißthromben sowie ein stärkeres Hervortreten der Mitochondrienstruktur und eine geringe läppchenperiphere Verfettung der Leberzellen festgestellt.

Tabelle 4

Übersichtstabelle über alle zur Sektion gekommenen Versuchstiere.

Tage	30	60	90	120	150	180	210	240	270
<i>S. vulgaris</i> v.d. Blüte	+	+					+	+	+ 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
<i>S. vulgaris</i> n.d. Blüte	+	+	+	+	+		+	+	+ + + 0 0 0 0 0 0 0 0
<i>S. jacobaea</i> v.d. Blüte	-	+				0	+	+	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
<i>S. jacobaea</i> n.d. Blüte	+	+						0 0	+ + + 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
<i>S. paludosus</i> v.d. Blüte	+	+	0 0 0	+	+	+	+		
<i>S. paludosus</i> n.d. Blüte	- -	+		+	+	+	+	+	+ 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

- Ohne Veränderungen; + Polymorphie der Leberzellkerne; o Gallengangswucherung; 0 Regeneratknoten.

Histologische Veränderungen der Gruppe A

In der Gruppe A sind 46 Tiere zusammengefaßt, die außer degenerativen Erscheinungen am Leberparenchym keine Schäden erkennen lassen. Das erste Tier dieser Art kam nach 41 Tagen zur Sektion, wies aber bereits so starke Veränderungen auf, daß das früheste Auftreten einer mikroskopisch erfaßbaren Schädigung wesentlich weiter zurückdatiert werden kann. Da jedoch in der Folgezeit noch Tiere mit ausgesprochenen Frühveränderungen zur Sektion gelangten, konnte das Krankheitsgeschehen von Anfang an lückenlos erfaßt werden.

Die am Zellkern beobachteten Veränderungen sind sehr mannigfacher Natur. Als erste Erscheinung fällt eine peripher beginnende und zentripetal fortschreitende leichte Vergrößerung der Leberzellkerne ins Auge. Gleichzeitig treten vereinzelte helle und dunkle Einzelnekrosen, ebenfalls an der Läppchenperipherie zuerst erscheinend, sowie sehr vereinzelte Bilder der Karyorhexis auf. Diese Veränderungen nehmen immer ausgeprägteren Charakter an und betreffen bald das gesamte Läppchen. Bei den hellen Einzelnekrosen kommt es unter immer geringer werdender Farbaffinität zum völligen Verschwinden der Kerne, während in den dunklen Nekrosen der Kern zuerst einen homogenen dunkelvioletten Grundton annimmt und sodann unter Schrumpfung in Pyknose übergeht. Auch in dunklen Einzelnekrosen fehlt der Kern häufig vollständig. Die meisten Kerne jedoch beginnen in ihrer Größe stark zu variieren und es kommt zum Auftreten ausgesprochener Riesenkerne, die die Größe der Regelklasse oft um ein Vielfaches übertreffen. Nach den heutigen Vorstellungen sind diese großkernigen Leberzellen als Ausdruck einer "inneren Kernteilung" aufzufassen. Sie treten auf bei funktioneller Überbelastung oder unter Einwirkung von Giften, die eine Unterbrechung der Zellarbeit zum Zwecke der mitotischen Teilung nicht erlauben. Es konnten auch tatsächlich in keinem Präparat Mitosefiguren festgestellt werden.

Die meisten Großkerne sind verhältnismäßig chromatinarm und demzufolge sehr hell. Andere wieder zeigen eine beträchtliche Vergrößerung der Chromatinstruktur, wobei oft grobe Brocken im sonst optisch leeren Kern zu finden sind, oder es konzentriert sich das Chromatin nur an der Kernperipherie. Viele dieser Großkerne enthalten zwei, manche bis zu vier Nukleolen (s. Abb. 4), wieder andere besitzen Riesennukleolen von dunkelviolettem, im Innern homogenem Aufbau. In verschiedenen Präparaten sind Kernwandhyperchromasien nicht selten (s. Abb. 5). Eine weitere auffallende Erscheinung bilden die kugeligen Kerneinschlüsse, die in Lebern mit starker Kernunruhe fast nie feh-

len (s. Abb. 6). L a m b e r s (74) hat diese Einschlusskörper bei experimenteller chronischer Kolchizinvergiftung beobachtet und ausführlich beschrieben. Von K o r p á s s y und K o v á c s (70) wurden sie nach prolongierter subkutaner Verabreichung von Gerbsäure beobachtet. Sie scheinen aus den bereits erwähnten Riesennukleolen hervorzugehen, denn es finden sich dazwischen alle möglichen Übergänge. Kleine Einschlüsse färben sich eosinophil, größere nehmen hellbräunliche Farbe an, sehr große erscheinen als schollig zerfallen oder in optisch m.o.w. leere Vakuolen umgewandelt. Dabei bleibt vom eigentlichen Kern oft nur mehr eine dünne Hülle übrig (s. Abb. 7). Wahrscheinlich ist auch die von D a h m e und M ü l l e r (26) erwähnte intranukleäre Vakuolisierung diesen Kerneinschlüssen zuzurechnen. Die Einschlüsse sind von einer dünnen basophilen Membran umgeben. Häufig treten auch Riesenkern von unregelmäßigen, bizarren Formen auf, die teilweise mehrere der bisher erwähnten Veränderungen gleichzeitig enthalten (s. Abb. 8 und 9). In den meisten Lebern herrscht eine rege Amitosentätigkeit. Viele Zellen enthalten zwei, manche sogar drei Kerne (s. Abb. 10). Nach B ö h m (11, 12; zit. n. K e t t l e r, 63) soll die Bedeutung der zweikernigen Zellen dieselbe sein wie die der großkernigen Leberzellen - "beide entstehen durch Vorgänge, welche die notwendigen somatischen Zellfunktionen nicht zu unterbrechen verlangen, nämlich durch "amitotisches Wachstum" einerseits;" durch "direkte" Kerndurchschnürung andererseits" -. Die verschiedenen prä- und postamitotischen Stadien finden sich bei großen und kleinen, hellen und dunklen Kernen, sowie bei jeder Plasmabeschaffenheit. Abnorme Amitosen sind keine Seltenheit. Erwähnung verdient noch eine Erscheinung, die in einem Präparat äußerst deutlich, in anderen andeutungsweise gefunden wurde. Es handelt sich um meist in postamitotischer Stellung befindliche, vereinzelt auch singulär vorkommende Kerne, die eine eigenartige zentrale Chromatinzusammenballung aufweisen, von der zarte Fäden in radiärer Anordnung zur Kernperipherie verlaufen (s. Abb. 11). Endlich sei noch auf eine Art Schrumpfungsvorgang am Kern hingewiesen, der in sehr vielen Präparaten stark hervortritt. Es erscheinen dabei an einem oder mehreren Kernpolen optisch leere Räume, die so groß werden können, daß der Kern halbmondförmige Gestalt annimmt (s. Abb. 12). Möglicherweise handelt es sich jedoch hier um Kunstprodukte, da auch ein Kontrolltier ganz vereinzelt solche Kernveränderungen aufwies. Andererseits haben aber auch C o o k u. Mitarb. auf diese Erscheinung hingewiesen.

Mit den Veränderungen am Kern gehen solche am Protoplasmaleib Hand in Hand. Zuerst tritt eine wiederum peripher beginnende und zentralwärts fortschrei-

tende Blähung der Zellen in Erscheinung. Gleichzeitig kommt es zu den bereits erwähnten Einzelnekrosen mit ihrem hellen bzw. tiefdunklen homogenen Plasma, so daß in stärker veränderten Fällen ein mosaikartig buntes Bild entsteht. Dabei sind die Zellgrenzen meist gut sichtbar. Verschiedentlich sind die dunklen nekrotischen Zellen vorwiegend an der Läppchenperipherie und um die Zentralvene herum gruppiert, was vielleicht einerseits mit der portalen Zufuhr der Giftstoffe, andererseits mit einer gewissen Stauung in den häufig erweiterten Zentralvenen zusammenhängen mag. In einzelnen Präparaten tritt die Mitochondrienstruktur stark hervor, in anderen wieder ist herdweise der ganze Zelleib optisch leer bis auf einzelne leicht basophile, anscheinend den Mitochondrien entsprechende Schollen am Zellrand (s. Abb. 13). Dabei sind die Zellgrenzen immer, die Kerne häufig erhalten. Fett ist in diesen Zellen nicht enthalten; es dürfte sich wohl um eine hydropische Degeneration handeln. Die verbreitetste Erscheinung stellt jedoch eine schaumige bis vakuolige Auflockerung des Plasmas dar, die teils ganze Zellgruppen, teils nur Einzelzellen betrifft (s. Abb. 14; siehe auch Abb. 29). Meist ist die stärkste Vakuolisierung mit Hohlräumen bis zur Größe eines normalen Leberzellkernes in den peripheren und intermediären Läppchenzonen zu finden, in einem Präparat ist sie dagegen ausschließlich im Zentrum lokalisiert. Bei Fettfärbung ergab sich an diesen Stellen eine fein- bis grobtropfige Verfettung. Endlich sind noch vereinzelt auftretende kugelige, stark eosinophil gefärbte protoplasmatische Einschlußkörper zu erwähnen, die jedoch erst in späteren Stadien etwas mehr in den Vordergrund treten (s. auch Abb. 30). Am Mesenchym fanden sich im wesentlichen nur die Veränderungen, die bereits bei den vier eingangs erwähnten Tieren hervorgehoben wurden. Die Zentralvenen sind häufig etwas erweitert, einzelne enthalten, wie auch z.T. die Kapillaren, Eiweißthromben von der Größe eines Leberzellkerns. In einem Fall wurden die in späteren Stadien stark hervortretenden Lymphspaltenstauungen in den G l i s s o n'schen Dreiecken beobachtet. Eine Proliferation der Kapillar- oder Lebervenenendothelien oder gar eine Obliteration derselben, wie sie bei kurzfristigen Versuchen beschrieben ist, wurde nirgends festgestellt.

Histologische Veränderung der Gruppe B

Die Gruppe B umfaßt 38 Ratten. Das erste Tier mit erkennbarer Zubildung an Gallengängen starb 91 Tage nach Versuchsbeginn. Kern- und Plasmaveränderungen der Leberzellen sind dieselben wie in Gruppe A, jedoch meist von noch wesentlich ausgeprägterer Natur. So finden sich Präparate, in denen kaum noch ein nach Größe, Form und Färbung normaler Kern zu sehen ist. Die Blähung der Zellen kann so stark werden, daß sich die Läppchenstruktur weitgehend verwischt. Gelegentlich sind auch massivere Bezirke von Zelluntergang zu erkennen, wobei die Zellen unter Aufhellung vollständig verschwinden und nur mehr ein zartes weitmaschiges Gitterfasernetz mit vereinzelten Retothelzellen und hie und da einer kleinen dunklen Leberzelle mit meist pyknotischem oder fehlendem Kern übrig bleibt. Die Hohlräume sind teils mit einem homogenen, auch vakuolisierten, schwach angefärbten Exsudat ausgefüllt, in dem sich gelegentlich Blutzellen vorfinden, teils sind sie völlig optisch leer. Die intralobulären Kapillaren enthalten mehr Eiweißthromben als in den Fällen der Gruppe A. Die hervorstechendste Erscheinung der Gruppe B stellen, wie bereits gesagt, die Gallengangszubildungen dar. Der Ausgangspunkt liegt wieder an der Peripherie der Lobuli und zwar in den G l i s s o n'schen Dreiecken. In diesen findet sich zunächst ein eng gepackter Haufen epithelialer Schläuche, die mit einfachem kubischem Epithel ausgekleidet sind und sich nicht von normalen Gallengangsschaltstücken unterscheiden. Bald beginnt jedoch ein Einwachsen der Gänge ins Läppcheninnere und auch in der Intermediärzone treten vollkommen isoliert Gallengänge von regulärem Bau auf. Diesen Wucherungen scheint eine Schädigung der Gallengangsepithelien vorauszugehen, auf Grund deren es zu einer über das Ziel hinaus schießenden Regeneration kommt. Dabei ist zu erwarten, daß diese Schädigung nicht so stark ins Auge fallen wird, wie bei den hochdifferenzierten Leberzellen, sowie daß andererseits bei den primitiven Gallengangszellen die Regeneration eher einsetzen wird. Diese Annahme würde sich jedenfalls lückenlos in den chronologischen Ablauf der Gesamtveränderungen "Leberzellschädigung - Gallengangsschädigung - Gallengangsregeneration - Leberzellregeneration" einpassen. Es konnten nun tatsächlich in mehreren Lebern mit noch fast fehlender Gallengangsproliferation degenerative Veränderungen an den Epithelien der Schaltstücke und Gallengänge nachgewiesen werden (s. Abb. 15). Dabei fand sich vor allem eine Blähung des Zelleibs, die in einem Fall so stark war, daß die freien Pole der Zellen sich birnenförmig ins Lumen hinein ausbauchten. Die Kerne dieser geblähten Zellen sind pyknotisch oder bis zum völligen Verschwinden aufgehellt, wie auch das

Plasma sich bei HE-Färbung meist nur sehr schwach anfärbt. Andere Kerne zeigen unregelmäßige Größe, Form und Chromatinverteilung. Die Wucherung der Gallengänge entwickelt sich im weiteren Verlauf nicht ganz einheitlich. In einem Teil der Fälle wachsen die Gallengänge massiv gegen das Läppchenzentrum vor, weisen z.T. abnorm weite Lumina auf und verdrängen das eigentliche Leberparenchym, bis nur mehr ein kleiner Leberzellhaufen um die Zentralvene übrig bleibt (s. Abb. 16). Die Kerne der Gallengangsepithelien behalten dabei ihre normale Gestalt. An der Grenze zu den erhaltenen Läppchenzentren finden sich oft dunkle, anscheinend druckatrophische Leberzellen, die mit den nachdrängenden Gallengängen eine eigentümliche Verzahnung eingehen. Auch in den Bezirken mit massiver Gallengangswucherung finden sich immer noch einzelne, allerdings meist schwer geschädigte Leberzellen. Diese sind i. allg. dunkel gefärbt und enthalten keine oder pyknotische Kerne; viele weisen Fettvakuolen auf oder sind ganz mit Gallefarbstoff ausgefüllt. Besonders gut lassen sich die Gallengänge mit Gitterfaserfärbung darstellen, da jedes einzelne Kanälchen eine versilberbare Basalmembran besitzt (s. Abb. 17). Die anfangs noch vorwiegend periportal gelegenen Gangwucherungen können in ihrem exzessiven Wachstum zusammenfließen und bilden dann oft makroskopisch an ihrer helleren Farbe erkennbare Bezirke, die ausschließlich aus Gallengängen bestehen und oft gewaltige Ktasionen enthalten, so daß ein nahezu zystadenomartiges Bild entsteht (s. Abb. 18 u. 19). Die Entstehung dieser Ausweitungen ist wohl durch die gestörten Abflußmöglichkeiten zu erklären, denn der Inhalt dieser Gänge - B r o o c k u. Mitarb. fanden bei ihren Buttergelbversuchen in solchen großen Gallengangszysten einen zähschleimigen Inhalt und führten diesen auf eine Eigensekretion der Gangsepithelien zurück - müßte ganze Labyrinth von Gängen durchlaufen, wozu der Sekretdruck kaum ausreichen dürfte. Die Gallengangsektasien sind also wohl als Retentionszysten aufzufassen, zumal oft das auskleidende Epithel, anscheinend infolge des Innendrucks, stark abgeplattet erscheint. Ein weiterer Ausdruck für die durch die starken Gewebsverschiebungen bedingten allgemeinen Abflußschwierigkeiten sind die fast immer erweiterten Blutgefäße sowie die in den G l i s s o n'schen Dreiecken mit nahezu gesetzmäßiger Sicherheit erscheinenden Lymphspaltenstauungen (s. Abb. 20). Die Endothelien zeigen in keinem der beiden Systeme irgendwelche Veränderungen. Eine Gitterfaserausbildung besteht ausschließlich auf Grund der Basalmembranen der gewucherten Gallengänge, während die erhaltenen Läppchenzentren keinen vermehrten Gehalt an argyrophilen Elementen aufweisen. Auch Bindegewebsfasern finden sich nur um die neu gebildeten Gallengänge und sind besonders in den zystadenomähnlichen Bezirken als breitere Züge festzustellen. Dabei sind auffallend wenig Fibrozyten vorhanden. Die Vermehrung der Gallengangsepithelien geschieht nur auf amitotischem Weg.

In einem anderen Teil der Fälle erfolgt das Wachstum der Gallengänge gegen das Läppchenzentrum zu mehr diffus infiltrierend. Die bisher kubischen Epithelzellen werden flach und nehmen samt ihren Kernen fibrozytenähnliche Formen an. Die Gänge umspinnen, meist wieder mit Ausnahme der Läppchenzentren, die stark geblähten Zellen und lassen im ersten Augenblick an eine Proliferation der Kapillarendothelien denken (s. Abb. 21). Bei näherem Zusehen zeigt sich jedoch, daß niemals Erythrozyten in diesen Kanälen enthalten sind, während die blutführenden Kapillaren keine Wandzellenproliferation aufweisen. Bei Silberimprägnation bzw. Bindegewebsfärbung lassen sich auch an diesen atypischen Gallengängen die argyrophilen Grundmembranen (s. Abb. 22) sowie eine mäßige Sklerosierung der Wände mit kollagenen Fasern nachweisen. Wir haben also hier gewissermaßen eine perizelluläre Induration von Lebergewebe durch proliferierte Gallengänge vor uns, der aber insofern nur theoretisches Interesse zukommt, als sie, eng verknüpft mit der Leberzellschädigung, nicht als selbständige Erscheinung auftreten kann und als Vorläuferin der Leberzellregeneration von den späteren Umbauvorgängen weitgehend wieder zum Verschwinden gebracht wird. Zwischen den beiden Hauptformen der Gallengangswucherung bestehen natürlich alle möglichen Übergänge (s. Abb. 23).

Histologische Veränderungen in der Gruppe C

Die Gruppe C enthält die restlichen 27 Fälle, die neben Parenchymdegeneration und Gallengangswucherung durch eine knotige Regeneration von Leberzellen charakterisiert sind. Die Veränderungen im ursprünglichen Lebergewebe sind im wesentlichen dieselben wie in Gruppe B. Manchmal ist durch die gewaltige Gallengangswucherung der Läppchenaufbau vollständig verschwunden. Intrakapilläre Thromben, gestaute Blut- und Lymphgefäße, letztere auch mit Zelltrümmern beladen, gehören zur Regel. Azidophile Protoplasmaeinschlüsse finden sich ebenfalls häufiger als in früheren Fällen. In einer Reihe von Präparaten sind degenerative Veränderungen an gewueherten Gallengängen feststellbar.

Die Entstehung der Regeneratknoten scheint an keine bestimmte Lokalisation gebunden zu sein. Es läßt sich jedoch hierüber kein definitives Urteil fäl-

len, da ein solcher Knoten in seinen ersten Anfängen ja einen reinen Zufallsbefund darstellen muß. Als Ausgangspunkte dieser Regeneration kommen wohl Zellen in Frage, die plötzlich das Merkmal einer stärkeren amitotischen Teilungstätigkeit tragen und deren Teilungsprodukte, wenigstens anfangs, gegen die Alkaloidwirkung unempfindlich zu sein scheinen. Einen Ausschnitt, der einmal vielleicht den Beginn eines solchen Regeneratbezirks, zum andern jedoch auch nur einen tangentialen Schnitt aus der äußersten Peripherie eines Knotens darstellen könnte, zeigt Abb. 24. Für die erstere Möglichkeit spricht das Fehlen einer Kapsel, die an größeren Knoten fast stets zu finden ist und die bei einer solchen Schnittebene ja besonders breit sein müßte.

Zum Unterschied von den mit den gewucherten Gallengängen geradezu verzahnten Läppchenzentren des ursprünglichen Gewebes sind die neu gebildeten Leberzellkomplexe durchaus scharf und glatt gegen die Umgebung abgegrenzt. Man erkennt deutlich, daß sie durch ihr expansives Wachstum das umgebende Gewebe vor sich herschieben und damit verdrängen (s. Abb. 25). Die Knoten sind zunächst ausschließlich aus kleinen, in Größe, Form und Farbaffinität uniformen Leberzellen zusammengesetzt, deren einzige morphologisch erfaßbare Variation durch die häufigen Amitosen gegeben ist (s. Abb. 26). Dabei vermißt man jedoch einen geregelten Läppchenaufbau. Die Zellen sind zwar in, z.T. zweireihigen, Zellbalken angeordnet, die aber nicht radiär, sondern in allen möglichen Richtungen verlaufen. Das Ganze zeigt eine gewisse Ähnlichkeit mit ausdifferenzierten hepatozellulären Adenomen (Brock u. Mitarb. sprachen z.B. bei ihren Buttergelbversuchen diese Knoten bereits als gutartige hepatozelluläre Adenome an). Mitotische Kernteilungsfiguren sind auch hier nirgends anzutreffen. Gallengänge sind in jungen Knoten nie vorhanden, und bei Gitterfaser- und Bindegewebsfärbung fällt das fast vollständige Fehlen von Fasern auf. Auch die Wandungen der in den Knoten erkennbaren kleinen Blutgefäße sind ausgesprochen gitterfaserarm. Ausdifferenzierte Bindegewebsfasern fehlen vollkommen, wogegen Retothelzellen in sehr geringem Maß vorhanden sind. Die Knoten umgibt eine je nach Intensität der Gallengangswucherung im ursprünglichen Gewebe m.o.w. ausgeprägte bindegewebige Kapsel, die ihr Entstehen wohl dem druckatrophischen Zugrundegehen des umliegenden Gewebes verdankt (s. Abb. 25). In diesen Kapseln finden sich neben z.T. komprimierten Gallengängen und oft erweiterten Blutgefäßen häufig auch noch Reste von Leberzellen oder ganze Zellinseln. Solche Leberzellen sind meist tiefdunkel gefärbt, enthalten gerne pyknotische Kerne, kerngroße Fettvakuolen oder Gallepigment. Im ursprünglichen Gewebe treten in unmittelbarer Umgebung der wachsenden Knoten ebenfalls vermehrt dunkle druckatrophische Leberzellen auf. Später verschwinden alle zelligen Elemente aus der Kapsel und schließlich bleibt nur mehr das kolla-

bierte Stützgerüst aus argyrophilen und kollagenen Fasern in Form eines schmalen zirkulären Bindegewebszuges übrig (s. Abb. 27). Die in der makroskopischen Beschreibung erwähnten zusammengesetzten Knoten zeigen eine Aufteilung durch ebensolche Faserzüge. Manche Lebern bestehen sogar nur mehr aus Knoten (s. Abb. 28), andere wieder enthalten zwischen den neugebildeten Komplexen noch zwickelförmige Bezirke von ursprünglichem Gewebe oder zusammengedrängten spindelförmigen Gallengangsepithelien mit stark vermehrtem Bindegewebsanteil.

Während nun die jüngeren Regeneratknoten in Aufbau und Zellform ziemlich einheitlich sind und von einer Art resistenter Zellrasse gebildet zu sein scheinen, treten doch im weiteren Verlauf Veränderungen auf, die wiederum weitgehend denen der Gruppe A gleichen. Neben einer besonders zentralen Vergrößerung der Zellkerne kommt es auch hier zu Untergangsformen und leichter Blähung der Zellen. Mehrfache sowie vergrößerte Nukleolen sind nicht selten zu beobachten. Dagegen konnten ausgesprochene Kerneinschlüsse nicht festgestellt werden. Das Plasma zeigt vor allem eine starke fein- bis grobtropfige Verfettung (s. Abb. 29), von der besonders die Randpartien der Knoten betroffen sind, und deren scharfe Begrenzungslinien die Kapseln bilden. Teilweise treten die Mitochondrien stark hervor und in einzelnen Lebern fallen ganze Knoten der hydropischen Degeneration anheim. Auch die bereits erwähnten kugeligen Plasmaeinschlüsse werden jetzt in erhöhter Zahl beobachtet (s. Abb. 30). Innerhalb eines Präparats unterscheiden sich die verschiedenen Knoten oft durch ihre wechselnde Affinität zum Eosin, ohne daß jedoch aus den anderen Veränderungen ein sicherer Schluß auf verschiedenes Alter dieser Knoten gezogen werden könnte. Stellen mit massivem Zelluntergang, wie sie in Gruppe B beschrieben wurden, finden sich in den Knotenzentren (s. Abb. 27) oder dort, wo zwei Regeneratkomplexe aneinanderstoßen. Hier bleiben, entsprechend der allgemeinen Gitterfaserarmut, fast nur exsudatgefüllte oder Blut und zuweilen Eiweißthromben enthaltende Hohlräume zurück. Stellenweise scheint ein Teil dieser Hohlräume gewaltige blutgefüllte Kapillarektasien darzustellen. In besonders weit fortgeschrittenen Fällen treten sogar wieder einzelne kleine Gallengänge im Knoteninnern auf.

Zuletzt sei noch kurz auf vier Fälle eingegangen, die zwar zur Gruppe C zu rechnen sind, die aber insofern eine Sonderstellung einnehmen, als bei ihnen die Kapselbildung trotz vorhandener Gallengangswucherung unterblieben ist. Vielleicht ist die Erklärung darin zu suchen, daß die Regeneration der Leberzellen ausnahmsweise älter ist als die Gallengangswucherung. Für diese Annahme spricht in zwei Fällen die fortgeschrittene Zelldegeneration in diesen

Knoten sowie die Tatsache, daß in denselben Präparaten jüngere Knoten mit beginnender Kapselbildung zu beobachten sind. In den beiden anderen Fällen muß jedoch, nicht zuletzt infolge der unscharfen Begrenzung, eine mehr infiltrierende Form des Regeneratwachstums angenommen werden, zumal auch vereinzelte Gallengänge im neugebildeten Gewebe enthalten sind. Erkennbar sind diese Regenerationsbezirke nur an der Kleinheit ihrer Zellen, an den vermehrten Amitosen und an ihrer Gitterfaserarmut.

Nierenbefund

Nachdem in keinem Falle kürzer oder länger dauernder Senecioverabreichung Störungen in der Nierenfunktion bei den Versuchsratten festzustellen waren, und sich auch die Nieren bei der Sektion stets als unverändert erwiesen, mußte sich die feingewebliche Beurteilung durch das Mikroskop um so intensiver gestalten. Aber auch das histologische Präparat läßt nur in den Fällen mit fortgeschrittenem Leberumbau Veränderungen an den Glomeruluskapillaren erkennen, während die Tubulusepithelien überraschenderweise in keinem Falle morphologische Abweichungen vom Normalen zeigen. Die Vorgänge an den veränderten Glomeruli können zwanglos als fortschreitende Imprägnierung der Kapillarwandmembranen und z.T. auch des Mesoangiums, worunter man ja bekanntlich die feine Aufhängemembran für die Kapillarschlinge versteht, eingestuft werden. Im v a n G i e s o n - Präparat - und nur bei dieser Färbung lassen sich solche Veränderungen ausmachen - erscheinen die Imprägnierungen als deutlich gelbe Membranverstärkungen, wodurch ihre Eiweißnatur hinreichend gesichert erscheint. Eine Zubildung von fibrillären Elementen wird dagegen vermißt.

Im Vergleich mit ähnlichen und gleichen Spontanveränderungen der Glomeruli bei unseren Haustieren wird man auch hier von einer nichtentzündlichen, also glomerulonephrotischen Nierenschädigung sprechen müssen. Da solche Bilder aber schlechthin als Folgen chronischer Eiweißstoffwechselstörungen, bes. bei primären Lebererkrankungen, zur Entstehung kommen, wird man sie auch bei unseren Seneciofällen als Sekundärschäden ohne spezifische Beeinflussung des Gesamtkrankheitsbildes einzustufen haben.

Kontrolltiere

Die Lebern der Kontrolltiere lassen außer vereinzelt Plasmazyten- und Histiocytenherden keine Veränderungen erkennen. In einem Fall finden sich Paratyphusknötchen, die auch bei den gestorbenen Versuchstieren nicht selten zu finden sind. Die typischen Veränderungen der Versuchsratten fehlen vollkommen. Auch an den Nieren traten keine auffallenden Erscheinungen auf.

D i s k u s s i o n

Die geschilderten Leberveränderungen führen uns also zu folgendem Gesamtablauf: Schädigung der Leberzellen, besonders der Kerne - Schädigung des Gallengangssystems - exzessive Regeneration der Gallengänge - knotige Regeneration der Leberzellen. Diese Reihenfolge ist jedoch nur aus dem histologischen Bild abzulesen, sie stimmt dagegen nicht, wenn wir die an den Versuchstieren erhobenen Befunde nach der Laufzeit des Versuches für jedes einzelne Tier ordnen (Tabelle 4). Dabei stellt sich nämlich heraus, daß bereits nach 91 Tagen zum erstenmal eine Gallengangszubildung und nach 205 Tagen eine knotig umgebaute Leber zu beobachten war, während noch nach der vollen Versuchsdauer von 280 Tagen eine Reihe von Tieren zur Sektion kam, die lediglich mittlere Leberzellveränderungen aufwiesen. Ob diese Unterschiede einer individuell verschiedenen Empfänglichkeit zuzuschreiben sind, oder ob sie durch ungleiche Aufnahme des Giftstoffes bedingt sind, könnte nur durch eine kompliziertere Versuchsanordnung mit genau bemessenen Dosen, etwa durch parenterale Applikation der Reinalkaloide, geklärt werden. Auch hinsichtlich eines verschiedenen Alkaloidgehaltes bei den einzelnen Pflanzen sowie bezüglich der mehrfach beschriebenen jahreszeitlichen Schwankungen in ihrer Giftigkeit (vor und nach der Blüte) lassen sich keine sicheren Unterschiede ermitteln.

Zirrhotische Vorgänge im engeren Sinne sind nirgends zu beobachten. Die scheinbare stellenweise Zunahme der präkollagenen und auch kollagenen Elemente beruht ausschließlich auf einem Kollaps des bereits vorhandenen Stützgerüsts sowie auf der ausgedehnten Gallengangswucherung. Wir müssen also (wenigstens bei chronischem Verlauf) im Sinne R ö s s l e' s (89) eine rein epitheliotrope Schädlichkeit der Senecioalkaloide annehmen, in deren Gefolge es dann zu den beschriebenen Regenerationsvorgängen kommt. Dabei erhebt sich die Frage über die Entstehung der gewucherten Gallengänge. B r o c k u. Mitarb. (14), die bei ihren Versuchen mit Buttergelb eine Schädigung der Gallengänge gestaltlich nicht nachweisen konnten, glauben, daß die Leberzellen selbst unter dem Einfluß der Schädlichkeit zu keiner geregelten Regeneration kommen und deshalb sog. "Pseudogallengänge" bilden, aus denen sich diese Wucherungen zusammensetzen. Nach K ö h n (67) vertritt die Mehrzahl der Forscher heute den Standpunkt, daß Leberzellen und Zellen der kleinen intrahepatischen Gallengänge die gleiche embryonale Matrix haben und daß im weiteren Leben Neubildungen, seien es physiologische Regenerationen oder pathologische Hyperplasien, stets von ein und demselben undifferenzierten Zellmaterial ausgehen.

Dabei sollen diese Zellen je nach Bedarf, unter dem Einfluß des Mesenchyms, entweder zu Leberzellen oder zu Gallengangsepithelien ausdifferenzieren können. Der Ansicht von B r o c k u. Mitarb. sind die Fragen entgegenzuhalten, warum dann die Gallengangswucherung gerade von den G l i s s o n 'schen Dreiecken ausgeht und warum es andererseits später doch zur knotigen Regeneration von Lebergewebe kommt. Vielleicht sprachen B r o c k u. Mitarb., um eine solche Frage zu umgehen, von vorneherein von Adenomknoten unter Vermeidung des Ausdruckes Regeneration. Der zweite Standpunkt, der auch von K ö h n vertreten wird, kann durch die vorliegenden Befunde weder gestützt noch widerlegt werden. Bei unvoreingenommener Beurteilung drängt sich jedoch nach den hier erhobenen Befunden der vielleicht etwas vereinfachte, oder, um mit K ö h n (67) zu sprechen, kraß dualistische Eindruck auf, daß die Gallengangswucherung durch Gallengangsschädigung, die Leberzellregeneration durch Leberzelluntergang hervorgerufen werden.

Die beiden von C o o k, D u f f y und S c h o e n t a l nach einer Versuchsdauer von 10 bzw. 11 Monaten erzeugten Hepatome konnten im vorliegenden Versuch nicht reproduziert werden; jedoch war es möglich, die vorauslaufenden Veränderungen wesentlich genauer zu erfassen und in ihre Grundphänomene zu zerlegen. Das von diesen Autoren erwähnte Gallengangszystadenom entspricht im mikroskopischen Bild genau meinem in Abbildung 18 gezeigten Befund. Es ist jedoch sehr fraglich, ob man hier bereits von einer echten Geschwulst sprechen kann. Eine Grenze ist freilich recht schwer zu ziehen. Im Gegensatz zu der Übereinstimmung mit den Untersuchungen C o o k s und seiner Mitarbeiter ergibt sich gegenüber den Befunden bei kurz dauernden, akuterer Versuchen eine beträchtliche Diskrepanz. Die dort immer wieder beschriebenen zentralen hämorrhagischen Nekrosen, die Endothelproliferation der Kapillaren und des Lebervenen-systems fehlen vollständig. Eine Obliteration der Zentral- und Sublobularvenen, wie D a v i d s o n sowie S e l z e r und P a r k e r sie hervorheben, konnte nirgends beobachtet werden. Die akuten Nekrosen sind einer degenerativen Parenchymveränderung gewichen. D a v i d s o n sowie R o s e n f e l d und B e a t h beschrieben bei ihren in subakuter Form durchgeführten Versuchen neben einer Endothelproliferation sowie einer inter- und intralobulären Fibrose bereits Parenchymdegeneration, Gallengangswucherung und knotige Hyperplasie der Leberzellen. Zusammengefaßt scheinen sich also folgende drei Verlaufsformen zu ergeben:

Akut: Akute Schäden am Kapillar- und Lebervenen-system mit zentralen

hämorrhagischen Nekrosen (blood pools).

Subakut: Regressive und progressive Erscheinungen am Parenchym. Proliferationsvorgänge an Kapillar- und Lebervenenendothelien mit Okklusion der Vasa efferentia. Inter- und intralobuläre Bindegewebszubildung.

Chronisch: Rein chronische Umbauvorgänge am Parenchym ohne morphologisch erfaßbare Schäden am Mesenchym.

Eine kombinierte mesenchymo- und epitheliotoxische Wirkung (R ö s s l e, 89) scheint also nur bei höherer Dosierung aufzutreten, während sich die Schädigung bei chronischem Verlauf aufs Epithel beschränkt. In dieses System würden sich auch einigermaßen die verschiedenartigen Erscheinungsformen der Seneciovergiftung bei Großtieren und beim Menschen einpassen. Nicht zu erklären sind lediglich die z.B. von T h e i l e r beschriebenen perizellulären Zirrhosen ohne direkte Schädigung des Parenchyms. Daß hier eine Verwechslung mit den fibrozytenähnlich gewucherten Gallengangsepithelien vorgelegen hat, ist nicht von der Hand zu weisen, wenngleich auch hierbei stets eine Leberzellenschädigung hätte bestehen müssen. Andererseits lassen sich natürlich am Labortier gewonnene Erkenntnisse auch nicht ohne weiteres auf Großtiere übertragen.

Hinsichtlich der in Deutschland vorkommenden Arten des Leberkollers und verwandter Krankheiten dürfte der Ansicht von K ö h l e r, S a s s e n und H u p k a zuzustimmen sein, wonach nur ein Teil der Erkrankungen als Vergiftung mit Seneciopflanzen aufzufassen ist, wie auch K ö h l e r erwähnt, daß beim Pferd ein pathologisch anatomischer Unterschied zwischen chronischer Lupinose und chronischer Seneciovergiftung nicht zu bestehen scheint. Allerdings fehlt meines Wissens eine genaue histologische Beschreibung eindeutig als Seneciovergiftung geklärter Fälle beim Großtier im deutschen Schrifttum. Abweichende Befunde beschrieben jedoch D o b b e r s t e i n und W a l k i e w i c z (29) bei der chronischen Lupinose der Kaninchen, bei der neben den auch für die subakute Seneciovergiftung charakteristischen Leberzellveränderungen, den Endothelproliferationen an Kapillaren und Lebervenen sowie den Obliterationsvorgängen an den Zentralvenen vor allem eine zentroazinäre Leberzellatrophie mit Lipofuzineinlagerungen hervorgehoben wurde. Im geschädigten Parenchym fanden sich teils normale, teils abnorme Mitosefiguren. Ähnliche Erscheinungen sind auch bei der chronischen Phosphorvergiftung bekannt. Auch die Tatsache, daß durch Lebertran bei Schweinen (T i e d g e, 109) sowie durch Schlempe oder gärendes verdorbenes Futter bei Rind und Schwein (v. H u t y r a und M a r e k, 56) ähnliche, teils

akutere, teils chronische Bilder erzeugt werden können, spricht für eine uneinheitliche Ätiologie der in Frage kommenden Organveränderungen.

Die beschriebenen Veränderungen dürfen deshalb wohl von einer ganzen Reihe verschiedener chronisch hepatotoxischer und spezifisch epitheliotroper Noxen erwartet werden, sofern sie nur lange genug einwirken können. In Übereinstimmung mit K e t t l e r (63) würde sich daraus also ergeben, daß chemisch völlig inkongruente Substanzen ganz gleiche histologische Befunde induzieren können; umgekehrt jedoch, wie am Seneciobeispiel ersichtlich, werden mit ein und demselben Gift, lediglich durch verschiedene Dosierung (und wohl auch bei verschiedenen Tiergattungen) nicht immer einheitliche Veränderungen hervorgerufen.

Wie bereits von C o o k u. Mitarb. erwähnt wird, zeigen die bei der chronischen Seneciofütterung erzeugten Veränderungen Übereinstimmung mit den präkanzerösen Erscheinungen beim experimentellen Buttergelb - (p-Dimethylaminoazobenzol) Krebs in der Rattenleber, wie sie besonders von B r o c k, D r u c k r e y und H a m p e r l (14) beschrieben werden. Übereinstimmung scheint auch zwischen den von D a v i d s o n sowie R o s e n f e l d und B e a t h dargelegten Leberveränderungen bei akut-subakuter Seneciovergiftung und den von O r r und P r i c e (83) gefundenen Leberschäden bei akuter Buttergelbintoxikationen gegeben zu sein. Diese Tatsachen können wohl als Stütze für die Annahme C o o k s und seiner Mitarbeiter gelten, daß die Entwicklung maligner Neubildungen nur mehr eine Frage der Versuchsdauer ist. B r o c k u. Mitarb. gehen in dieser Frage sogar so weit, daß sie alle Stoffe, die im Anfangsstadium die beschriebenen Kernveränderungen auslösen, einer kanzerogenen Wirkung verdächtigen. Als Beispiel experimenteller Lebertumoren, die auf dem Boden einer chronischen Leberparenchymschädigung schlechthin entstehen, sei hier noch auf die Versuche mit Tetrachlorkohlenstoff (E s c h e n b r e n n e r, 32), Chloroform (E s c h e n b r e n n e r und M i l l e r, 33), sowie Gerbsäure (K o r p á s s y und K o v á c s, 70; K o r p á s s y und M o s o n y i, 71) hingewiesen. Allerdings endeten alle diese Experimente mit der Entstehung von Hepatomen und erreichten nicht das Stadium echter Krebse wie beim Buttergelb. Vielleicht war auch hier nur die Einwirkungsdauer zu kurz. In diesem Zusammenhang muß man hier W. F i s c h e r (34) zitieren, der sagt: ... "Es muß als Regel gelten, daß nur mehrmalige und über längere Zeit sich erstreckende kanzerogene Einwirkungen zu Geschwülsten führen. Diese Ansicht führt uns zu der Theorie, daß viele Reizgeschwülste hyperplaseogene Fehlregenerate sind. Sie nimmt also als Folge der Reizeinwirkung einen über lange Zeit sich erstreckenden Unter-

gang von Zellen an, die immer wieder durch neue ersetzt werden müssen, was schließlich eine Entgleisung der Regeneratzellen zu Tumorzellen zur Folge hat. Nekrobiose und Regeneration sind zwar nicht spezifische, aber doch offenbar notwendige Voraussetzungen für die Tumorbildung".

Zusammengefaßt läßt sich also wohl mit vollem Recht die These aufstellen, daß die Senecioalkaloide bei prolongierter oraler Zufuhr über den Weg des chronischen Untergangs von Leberparenchym und der sich ständig wiederholenden, immer wieder gestörten Regeneration der Leberzellen letztlich zu echten Epithelgeschwülsten führen. Die bei der chronischen Seneciovergiftung der Ratte erhobenen Befunde stellen in ihrer Morphogenese eine Parallele zu den präkanzerösen Veränderungen beim Buttergelbkrebs dar. Diese Feststellung wurde mir freundlicherweise von Frau Dr. F i n k, einer Mitarbeiterin von Herrn Prof. Dr. D o m a g k (Leverkusen) bestätigt. Ich möchte deshalb nicht versäumen, Frau Dr. F i n k an dieser Stelle meinen besonderen Dank auszusprechen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

- 1) Durch Rattenexperiment wird die Frage der hepatotoxischen Einflüsse von Giftpflanzen aus der Kreuzkrautgruppe (Senecio) im Hinblick auf die kausale und formale Genese der spontanen Parenchymerkrankungen und malignen Neubildungen in der Leber der pflanzenfressenden Haustiere geprüft.
- 2) Es wurden über einen Gesamtzeitraum von 280 Tagen verfüttert:

a) Senecio vulgaris	vor der Blüte an	25 Tiere;
b) Senecio vulgaris	nach der Blüte an	25 Tiere;
c) Senecio jacobaea	vor der Blüte an	24 Tiere;
d) Senecio jacobaea	nach der Blüte an	25 Tiere;
e) Senecio paludosus	vor der Blüte an	25 Tiere;
f) Senecio paludosus	nach der Blüte an	25 Tiere.
- 3) An Hand des chronologischen Ablaufs der morphologischen Veränderungen in der Leber wird der Parenchymbau als direkte Folge der Giftwirkung und nicht als Folge eines primären zirrhotischen Prozesses erkannt.
- 4) Echte Neubildungen konnten noch nicht beobachtet werden, jedoch werden die chronischen Parenchymmetamorphosen denen anderer Intoxikationen (Buttergelb, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Gerbsäure) an die Seite gestellt und somit für präkanzeröse Metaplasien gehalten.
- 5) An Hand umfangreicher Literaturvergleiche wird die Frage der Morphogenese fütterungsbedingter Lebergeschwülste beim Tier diskutiert und die Stellung dieser Neoplasien genau umrissen.
- 6) Die Senecioalkaloide haben auf Grund der gewonnenen Erkenntnisse als sicher hepatotoxisch und bei langdauernder oraler Aufnahme sogar als leberkrebs erzeugend zu gelten.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Adam, Th.: Bericht über die 16. Gen-vers.d. tierärztl. Vereins in Schwaben u. Neuburg (27.5.1861).
Wschr. Tierheilk. 1861, 341.
2. Adams, R.: Über die Chemie der Senecioalkaloide und verwandter Verbindungen. Angewandte Chemie 65, 433 (1953).
3. Adelmann: Das Aneurysma verminosum equi vom path. anat., statistischen u. zoologischen Standpunkt.
Arch. f. wiss. Tierheilk. 34, 297 (1908).
4. Bär, F.: Die experimentelle Erzeugung von Tumoren auf peroralem Wege und ihre Beeinflussung durch die Nahrung. Arzneimittelforschung 4, 359 (1954).
5. Behrens, H.: Liquoruntersuchungen bei Pferden mit Leberkoller. Der prakt. Tierarzt. 1953, 153.
6. Beichhold: Ber. über die Gen.-vers. d. tierärztl. Kreisvereins von Oberbayern pro 1896.
Wschr. Tierheilk. 1896, 441.
7. Berman, C.: Primary carcinoma of the liver: A study in incidence, clinical manifestation, pathology and aetiology. London, H.K. Lewis and Co. Ltd, 1951.
8. Berman, C.: Carcinome primitif du foie chez races Bantous d' Afrique du Sud. Semaine Hop. (Paris) 1951, 1034.
Ref.: Ber. üb. d. allg. u. spez. Path. 11, 393 (1951).
9. Berman, C.: Nutritional states in the causation of primary liver cancer. Schweiz. Z. Path. u. Bakter. 18, 598 (1955).
10. Bestle, O.: Leberzirrhose (Schweinsberger Krankheit).
Wschr. Tierheilk. 1891, 113.
11. Böhm, J.: Untersuchungen über zweikernige Zellen. 2. Mitt.Z. mikrosk.-anat. Forsch. 24, 263 (1931)
Zit. n. Kettler.

12. Böhm, J.: Untersuchungen über zweikernige Zellen. 3. Mitt.
Z. mikrosk.-anat. Forsch. 25, 181 (1931).
Zit. n. Kettler.
13. Bonnet: Leberverhärtung beim Pferde. Jber. d.k. Tierarznei-
sch. in München. 1880/81, 99. Zit. n. Dobberstein.
14. Brook, N., Druckrey, H. und Hamperl, H.: Die Erzeugung von Leberkrebs
durch den Farbstoff 4-Dimethylamino-azobenzol.
Z. Krebsforsch. 50, 431 (1940).
15. Bryne, E.: Vergiftungen bei Pferden durch schwedischen Klee
(*Trifolium hybridum*). Svensk. Vet.-tidskr. 38,
226 (1933). Ref.: Jber. Vet. med. 54, 319 (1934).
16. Cartwright: An outbreak of poisoning of cattle by ragwort
(*S. jacobaea*). Vet. Rec. 48, 817 (1936).
17. Chase, W.H.: The Molteno cattle disease. Poisoning by *S. bur-*
chellii. Agric. J. Cape of Good hope. 25, 675 (1904).
Zit. n. Cushney.
18. Chen, K.K., Chen, A.L. und Rose, C.L.: The action and toxicity of Retror-
sine. J. Pharm. exp. Ther. 54, 299 (1935).
19. Chen, K.K., Harris, P.N. und Rose, C.L.: The action of Platyphylline
and Seneciophylline. J. Pharm. exp. Ther. 68, 130
(1940).
20. Chen, K.K., Harris, P.N. und Schulze, H.A.: The toxicity of Lasiocarpine.
J. Pharm. exp. Ther. 68, 123 (1940).
21. Cook, J.W., Duffy, E. und Schoental, R.: Primary liver tumours in rats
following feeding with alkaloids of *S. jacobaea*.
The Brit. J. of Cancer. 4, 405 (1950).
22. Craig und Kehoe: Cirrhosis of the liver in the horse. J. of comp.
Path. and Therap. 34, 35 (1921).
23. Csontos, J. und Sályi, G.: Zum Vorkommen der indurativen Leberentzündung
beim Pferde. Allatorv. Lapok 62, 175 (1939).
Ref.: Jber. Vet. med. 65, 433 (1939).
24. Cushney, A.R.: On the action of Senecio alkaloids and the causation
of the hepatic cirrhosis of cattle (Pictou,
Molteno, or Winton disease). J. Pharm. exp. Ther.
2, 531 (1911).

25. Cushney, A.R. und Watt, H.E.: Senecio poisoning. Lancet 2, 1089 (1920).
26. Dahme, E. und Müller, B.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Schädlichkeit heimischer Kreuzkrautarten (*S. vulgaris*, *S. jacobaea*) bei jungen Enten. Berlin. u. Münchn. tierärztl. Wschr. 6, 101 (1955).
27. Davidson, J.: The action of Retrorsins on rat's liver. J. of Path. and Bact. 40, 285 (1935).
28. Dobberstein, J.: Über einen Fall von Leberkoller des Pferdes und die dabei gefundenen Gehirnveränderungen. Dtsch. tierärztl. Wschr. 34, 501 (1926).
29. Dobberstein, J. und Walkiewicz, W.: Die Leberveränderungen bei der chronischen Lupinose des Kaninchens. Virchows Archiv 291, 695 (1933).
30. Drescher: Lecksucht des Rindes, Knochenbrüchigkeit, Leberzirrhose der Pferde und Wasenmeisterkrankheit in Bayern. Münchn. tierärztl. Wschr. 70, 692 (1919).
31. Eberbach, K.: Über das Auftreten der Leberzirrhose (Schweinsberger Krankheit) in Bayern. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1896, 241.
32. Eschenbrenner, A.B.: Studies on hepatomas. Size and spacing of multiple doses in the induction of carbon tetrachlorid hepatomas. J. Nat. Cancer Inst. 4, 385 (1944).
33. Eschenbrenner, A.B. und Miller, E.: Induction of hepatomas in mice by repeated oral administration of chloroform, with observations of sex differences. J. Nat. Cancer Inst. 5, 251 (1945).
34. Fischer, W.: Die Ätiologie der Geschwülste. Handbuch der allgemeinen Pathologie. VI/3 (Geschwülste). Springer-Verlag. Berlin-Göttingen-Heidelberg (1956).
35. Fischkin: Chronisch interstitielle Hepatitis beim Pferde. Arch. f. Vet. Wiss. St. Petersburg 1906, 403. Ref.: Jber. Vet. med. 26, 171 (1906).
36. Fröhner, E. und Völker, R.: Lehrb. d. Toxikologie f. Tierärzte. Stuttgart (1950).

37. Ganter: Ein Beitrag zur Symptomatologie und Ätiologie der sog. Leberverhärtung (Schweinsberger Krankheit) des Pferdes. Tierärztl. Mitt. 1890, 38.
38. Gilruth, J.A.: Cirrhosis of liver in cattle and horses. The Veterinarian. 73, 309 (1900).
39. Gilruth, J.A.: Hepatic cirrhosis in horses and cattle. 10 th Rep. Dept. Agr., New Zealand. 300 (1902).
Zit. n. Cushney.
40. Göring, P.J.: Das Vorkommen der chronischen Leberverhärtung bei Pferden. Wschr. Tierheilk. 1897, 38.
41. Göring, P.J.: Das Vorkommen der Leberzirrhose in Oberbayern. Wschr. Tierheilk. 1898, 333.
42. Greuel, E.: Vorkommen und Bedeutung einiger einheimischer Senecioarten im Viehfutter.
Vet. Diss. Hannover (1954).
43. Harris, P.N., Anderson, R.C. und Chen, K.K.: The action of Integerrimine, Jacobine, Longilobine, Riddelline, Senecionine and Spartioidine. Am. J. Physiol. 133, P318 (1941).
44. Harris, P.N., Anderson, R.C. und Chen, K.K.: The action of Senecionine, Integerrimine, Jacobine, Longilobine, and Spartioidine, especially on the liver.
J. Pharm. exp. Ther. 75, 69 (1942).
45. Harris, P.N., Anderson, R.C. und Chen, K.K.: The action of Monocrotaline and Retronecine. J. Pharm. exp. Ther. 75, 78 (1942).
46. Harris, P.N., Anderson, R.C. und Chen, K.K.: The action of Isatidine, Pterophine and Secleratine.
J. Pharm. exp. Ther. 75, 83 (1942).
47. Harris, P.N., Anderson, R.C. und Chen, K.K.: The action of Riddelline.
J. Pharm. exp. Ther. 78, 372 (1943).
48. Hartwell, J.L.: Survey of compounds which have been tested for carcinogenic activity. US Publ. Health Service. Bethesda, Maryland (1951).
49. Hegi, G.: Illustrierte Flora von Mitteleuropa. Bd. VI/2. München (1954).

50. Herrling, H.: Ein Beitrag zur Frage der Leptospirose bei Großtieren unter besonderer Berücksichtigung eines Falles der Schweinsberger Krankheit der Pferde. *Mh. Vet. med.* 7, 110 (1952).
51. Higginson, J.: Relation of carcinoma of the liver to cirrhosis, Malaria, Syphilis and parasitic diseases. *Schweiz. Z. Path. u. Bakt.* 18, 625 (1955).
52. Hjärre, A. und Carlström, B.: Über Leberzirrhose beim Pferde nach Fütterung mit schwedischem Klee. *Skand. Vet. Tidskr.* 23, 12 (1933). Ref.: *Jber. Vet. med.* 54, 559 (1934).
53. Holmboe: Senecio Jacobaea som arsack til levercirrhoser "sirasyke". *Norsk. vet. Tidsskrift.* 27, 137 (1915). *Zit. n. Greuel.*
54. Hupka, E.: Ist die Verfütterung von Senecio (Kreuzkraut) als Ursache der Leberverhärtung des Pferdes anzusehen? *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 62, 1 (1955).
55. Hupka, E. und Behrens, H.: Untersuchungen über die Leptospirose des Pferdes. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 58, 245 (1951).
56. v. Hutyra, F. und Marek, J.: Spezielle Path. u. Ther. d. Haust. Gustav Fischer Verlag. Jena (1954).
57. Imminger, J.: 62. Vers. deutsch. Naturforscher und Ärzte in Heidelberg. *Wschr. Tierheilk.* 1889, 401.
58. Imminger, J.: Die Schweinsberger Krankheit des Pferdes. *Berl. Archiv* 1890, 239. Ref.: *Jber. Vet.med.* 10, 75 (1890).
59. Imminger, J.: Weitere Mitteilungen über die sog. Schweinsberger Krankheit der Pferde. *Wschr. Tierheilk.* 1890, 449.
60. Janisch, R.: Pferdesterben durch Kleeschwärze. *Zschr. f. Pflanzkrankh.* 51, 435 (1941). *Zit. n. Krage.*
61. Kalkus, J.W., Trippeer, H.A. und Fuller, J.R.: Encootic hepatic cirrhosis of horses (walking disease) in the Pacific Northwest. *J. Amer. vet. med. Assoc.* 1925, 68.
62. Kennaway, E.L.: Cancer Res. 4, 451 (1944). *Zit. n. Cook u. Mitarb.*

63. Kettler, L.H.: Parenchymschädigungen der Leber. Ergebnisse d. allg. Path. u. path. Anatomie. Bd. 37, Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg (1954).
64. Klein, G.: Zur Chemie und Pharmakologie der Gattung Senecio. Planta medica. 1, 88 (1953).
65. Knowless: British ragwort poisoning. Vet. Rec. N.S. 6, 618 (1926). Zit. n. Greuel.
66. Köhler, H.: Über ungewöhnlich große Leberzellen beim Leberkoller des Pferdes (Schweinsberger Krankheit). Zbl. Path. 86, 282 (1950).
67. Köhn, K.: Der primäre Leberkrebs. Springer-Verlag. Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955).
68. Köhn, K.: Über das Vorkommen von Microcarcinomen in cirrhotischen Lebern. Z. Krebsforsch. 61, 350 (1956).
69. Köhn, K.: Primärer Leberkrebs als Zufallsbefund, Beitrag zur Frage der initialen Carcinome. Verhandlungen d. Dtsch. Gesellsch. f. Path., 40. Tagung, Düsseldorf 1956.
70. Korpássy, B. und Kovács, K.: Experimental liver cirrhosis in rats produced by prolonged subcutaneous administration of solutions of tannic acid. Brit. J. Exper. Path. 30, 266 (1949).
71. Korpássy, B. und Mosonyi, M.: The carcinogenic activity of tannic acid. Liver Tumours induced in rats by prolonged subcutaneous administration of tannic acid solutions. Brit. J. Canc. 4, 411 (1950).
72. Krage, P.: Zur Ätiologie der enzootischen Leber-Gehirnerkrankung bei Pferden in Ostpreußen. Berl. u. Münchn. tierärztliche Wschr. 19/20, 156 (1942).
73. Král, F.: Die Zdarer Pferdeseuche (Hepatitis interstitialis chronica hypertrophica parasitaria). Publikace ministerstva zemedelstvi. Prag (1922). Ref.: Wien. tierärztl. Mschr. 1923, 136.

74. Lambers, K.: Über Organveränderungen bei chronischer Colchicinvergiftung. Virchows Arch. 321, 88 (1951/52).
75. Leyson: Ragwort poisoning. Vet. Rec. N.S. 6, 687 (1926). Zit. n. Greuel.
76. v. Mócsy, J.: Mit schweren Gehirnsymptomen einhergehende Leberentartung und Leberschwund beim Pferd. Allatorv. Lapok. 63, 45 (1940). Ref.: Jber. Vet. med. 67, 576 (1940).
77. v. Mócsy, J.: Gehirnsymptome der Leberdystrophie beim Pferd. Allatorv. Lapok. 65, 127 (1942). Ref.: Jber. Vet. med. 70, 541 (1943).
78. Mugler, W.: Über Leberzirrhose der Pferde. Histologische Untersuchungen. Arch. wissenschaftl. prakt. Tierheilk. 35, 416 (1909).
79. Müller, A.: Zur Kenntnis der Senecio-Arten in botanisch-medicinischer und pflanzenchemischer Hinsicht mit besonderer Berücksichtigung der Alkaloide. Heil- und Gewürz-Pflanzen 7, 1 (1924).
80. Neidhardt, G.: Leberzirrhose (Schweinsberger Krankheit). Wschr. Tierheilk. 1891, 112.
81. Niklas, G.: Über die Leberverhärtung der Pferde. Central-Arch. f.d. ges. Vet. med. 2, 490 (1846).
82. Notz, M.: Bericht ü.d. Gen.Vers. d. tierärztl. Kreisvereins von Oberbayern pro 1896. Wschr. Tierheilk. 1896, 453.
83. Orr, J.W. und Price, D.E.: Observations on the hepatotoxic action of the carcinogen p-dimethylaminoazobenzene. J. of Path. 60, 461 (1948).
84. Osol, A. und Farrar, G.E. jr.: The dispensatory of the United States of America. 25 th Edition. J.B. Lippincott Company. Philadelphia - Montreal.
85. Pethik, W.H.: Special report on the Pictou cattle disease. Dept. of Agr. Canada, Report of the Director General 1905/1906, 90. Zit. n. Cushney.

86. Putscher, K.: Die chronische Leberentartung der Pferde (Hepatitis interstitialis diffusa chronica equorum). *Wschr. Tierheilk.* 25, 437 (1881).
87. Roloff, F.: Die sog. Schweinsberger Krankheit bei Pferden. *Magazin f.d. ges. Tierheilk.* 34, 171 (1868).
88. Rosenfeld, I., Beath, P.D. und O.A. Tissue changes induced by Senecio Riddellii. *Amer. J. Clin. Path.* 15, 407 (1945).
89. Rösle, R.: In Handbuch der spez. path. Anat. (H. Henke u. O. Lubarsch) V/1. Springer-Verl. Berlin (1930).
90. Roulet, F.C.: Die Lebercirrhose und das primäre Lebercarcinom beim afrikanischen Neger. Ergebnisse von Untersuchungen in Senegal und Sudan 1948. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.* 7, 385 (1951).
Ref.: *Ber. allg. spez. Path.* 12, 330 (1952).
91. Roulet, F.C.: Anatomie pathologique du cancer primitif du foie. *Schweiz. Z. allg. Path.* 18, 583 (1955).
92. Roulet, F.C. und Gloor, F.: Au sujet de la cirrhose et du cancer primitif du foie chez le noir d'Afrique. *Schweiz. Z. allg. Path.* 14, 237 (1951).
Ref.: *Ber. allg. spez. Path.* 12, 61 (1952).
93. Sapeika, N.: The Senecio alkaloids. *South Afric. Medic. J.* 26, 485 (1952).
94. Sassen: Chronische Leberverhärtung. *Vet. Diss. Hannover* (1949).
95. Schlegel, M.: Die Sklerostomenseuche (Sklerostomiasis) des Pferdes. *Berl. tierärztl. Wschr.* 1907, 49.
96. Schoental, R.: Primary liver tumours in rats as a result of feeding of Senecio alkaloids. *Proc. Amer. Assoc. Canc. Res.* 1, 47 (1953).
97. Selzer, G. und Parker, R.G.F.: Senecio poisoning exhibiting as Chiari's Syndrome. *Amer. J. Path.* 27, 885 (1951).
98. Selzer, G., Parker, R.G.F. und Sapeika, N.: An experimental study of Senecio poisoning in rats. *Brit. J. Exper. Path.* 32, 14 (1951).

99. Smith, T.: Cirrhosis of the liver in horses. 12. u. 13. Ann. rep. of the bureau of animal industry 1895-96. 1897, 180. Zit. n. Dobberstein.
100. Stamm: Schweinsberger Krankheit. Wschr. Tierheilk. 19, 209 (1875).
101. Standley: Poisoning by ragwort (*S. jacobaea*). Vet. Journal. 80, 35 (1924). Zit. n. Greuel.
102. Steyn, D.G.: Die wichtigsten afrikanischen Giftpflanzen. Z. Infektionskrankheiten Haust. 53, 333 (1938).
103. Stockmann: Poisoning of cattle with British ragwort. J. comp. Path. Therap. 30, 131 (1917). Zit. n. Greuel.
104. Stroh, G.: Über eine in Südbayern stationäre, chronisch progressive Anämie bei Pferden und deren vermutliche Zusammenhänge mit der Schweinsberger Krankheit. Münchn. tierärztl. Wschr. 1917, 920.
105. Stroh, G. und Ziegler, M.: Die Schweinsberger Krankheit in Südbayern (mit besonderer Berücksichtigung ihrer Histologie). Z. Infektions-Krkh. Haust. 27, 47 (1925).
106. Theiler, A.: Acute liver-atrophy and parenchymatous hepatitis in horses. Union of South Africa. 5 th and 6 th Reports of the Director of Veterinary Research. (1919), 7.
107. Theiler, A.: Dunsiekte in South African horses (enzootic liver cirrhosis). Union of South Africa, 7 th and 8 th Reports of the Director of Veterinary Research. (1920), 105.
108. Thompson: Chronic poisoning of cattle with ragwort. Vet. Rec. 31, 105 (1918). Zit. n. Greuel.
109. Tiedge, F.L.: Die Gefahren der Lebertranfütterung an Schweine. Dtsch. tierärztl. Wschr. 45, 132 (1937).
110. Van Es, L., Cantwell, L.R., Martin, H.M. und Kramer, J.: On the nature and cause of the "Walking disease" of North Western Nebraska (necrobiosis et cirrhosis hepatis encotica). Department of Animal Pathology and Hygiene. Lincoln, Nebraska (1929). Zit. n. Rosenfeld u. Beath.

111. Vardiman, P.H.: Experimental feedings of Senecio silage to calves. J. Am. Vet. med. Assoc. 121, 397 (1952).
Ref.: Chemical Abstracts, 47, 4009 f (1953).
112. Webster, G.T.: J. clin. Invest. 21, 385 (1942).
Zit. n. Bär.
113. Wehmer, C.: Die Pflanzenstoffe. Verlag Gustav Fischer, Jena (1931).
114. Weiskopf, H.: Zur sog. Schweinsberger Krankheit.
Wschr. Tierheilk. 1890, 65.
115. Willmot, F.C. und Robertson, G.W.: Senecio disease, or cirrhosis of the liver due to senecio poisoning. Lancet, 2, 838 (1920).

Zum Schlusse möchte ich Herrn Professor
Dr. H. S e d l m e i e r für die freundliche
Überlassung des Themas sowie Herrn Priv.-Doz.
Dr. E. D a h m e für die Anregungen zu vor-
liegender Arbeit meinen verbindlichsten Dank
aussprechen.

Lebenslauf

Am 23. Februar 1931 wurde ich, Anton Schamper, als Sohn des Postsekretärs Kajetan Schamper und seiner Ehefrau Anna, geb. Lachenmayer, in Diessen am Ammersee geboren. Von 1937 bis 1942 besuchte ich die Volksschule in Diessen, von 1942 bis 1951 die Oberschule in Weilheim/Obb. Im Juli 1951 legte ich dort die Reifeprüfung ab. Nach einem Semester Aufbaudienst begann ich im Sommersemester 1952 das Studium der Tiermedizin an der Tierärztlichen Fakultät der Universität München. Das tierärztliche Staatsexamen bestand ich im Januar 1957 in München. Vom 1. März bis zum 31. Mai war ich Praktikant am Institut für Nahrungsmittelkunde der Tierärztlichen Fakultät der Universität München.

Mit den Arbeiten zu vorliegender Dissertation war ich am Institut für Tierpathologie unter Leitung von Herrn Professor Dr. H. S e d l m e i e r von Mai 1955 bis September 1957 beschäftigt.

